

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 20 ml flakons satur 400 mg alfa efgartigimoda (*efgartigimodum alfa*) (20 mg/ml).

Alfa efgartigimods ir no rekombinantā cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) iegūts Fc fragments, kas ražots Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 33,2 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs, pH 6.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyvgart ir paredzēts lietošanai kā papildlīdzeklis standarta terapijai pieaugušiem pacientiem ar ģeneralizētu *Myasthenia gravis* (*generalised Myasthenia Gravis* – gMG), kuriem ir antiviēlas pret acetilholīna receptoru (acetylcholine receptor – AChR).

4.2. Devas un lietošanas veids

Alfa efgartigimoda ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam ārsta, kuram ir pieredze pacientu ar neiromuskulāriem traucējumiem ārstēšanā, uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā deva ir 10 mg/kg, ko ievada 1 stundu ilgā intravenozā infūzijā ciklu veidā pa vienai infūzijai nedēļā 4 nedēļu garumā. Nākamie ārstēšanas cikli jāveic atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Ārstēšanas ciklu biežums dažādiem pacientiem var atšķirties (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskās izstrādes programmas laikā īsākais laika periods līdz nākamajam ārstēšanas ciklam bija 7 nedēļas pēc iepriekšējā cikla pirmās infūzijas.

Pacientiem ar ķermeņa masu 120 kg vai lielāku ieteicamā deva ir 1 200 mg (3 flakoni) vienā infūzijā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja infūziju ievadotajā laikā nav iespējams veikt, zāles var ievadīt līdz 3 dienām pirms vai pēc ievadotā laika. Pēc tam jāatsāk zāļu ievadīšana pēc sākotnējās shēmas, kamēr ārstēšanas cikls ir pabeigts. Ja devas ievadīšanu nepieciešams atlikt vairāk nekā 3 dienas, devu nedrīkst ievadīt, lai nodrošinātu, ka intervāls starp divu secīgu devu ievadīšanu ir vismaz 3 dienas.

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti; pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ļoti ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Alfa efgartigimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā. Neievadīt straujas intravenozas injekcijas vai *bolus* injekcijas veidā. Pirms ievadīšanas šīs zāles jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, kā aprakstīts 6.6. apakšpunktā.

Šīs zāles jāievada 1 stundu ilgā infūzijā. Pirms alfa efgartigimoda ievadīšanas jābūt sagatavotiem atbilstošiem līdzekļiem ar infūziju un hipersensitivitāti saistītu reakciju ārstēšanai. Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas, jāsamazina infūzijas ātrums, infūzija uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda šķīdums, lai noteiktu, vai tajā nav daļiņu.
- Jāievada 125 ml atšķaidītu zāļu 1 stundas laikā (kopējā deva), izmantojot 0,2 µm filtru. Jāievada viss šķīduma daudzums, beigās izskalojot visu līniju ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.
- Vyvgart ir jāievada uzreiz pēc tā atšķaidīšanas, un atšķaidīta šķīduma infūzija jāpabeidz 4 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.
- Ir pierādīts, ka gan ķīmiskā, gan fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas 24 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobu piesārņojuma risku. Lietotājs ir atbildīgs par lietošanas glabāšanas ilgumu un apstākļiem, ja tas netiek izlietots nekavējoties. Nesasaldēt. Pirms atšķaidīto zāļu lietošanas ļaujiet tām sasilt līdz istabas temperatūrai. Pabeidziet infūziju 4 stundu laikā pēc izņemšanas no ledusskapja. Atšķaidīto zāļu sildīšanai nedrīkst izmantot citas metodes kā tikai apkārtējo gaisu.
- Ja rodas infūzijas izraisītas reakcijas, infūzija jāievada lēnāk, jāaptur vai jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vyvgart nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm vai ievadīt infūzijas sānu atverēs.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar V klases slimību pēc *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) klasifikācijas

Ārstēšana ar alfa efgartigimodu nav pētīta pacientiem ar V klases slimību pēc MGFA klasifikācijas (t. i., miastēnisko krīzi), kas definēta kā intubācija ar mehānisko ventilāciju vai bez tās, izņemot standarta pēcoperācijas aprūpes ietvaros. Jāņem vērā ārstēšanas uzsākšanas secība starp apstiprinātām terapijām MG krīzes ārstēšanai un alfa efgartigimodu, kā arī to iespējamā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Infekcijas

Tā kā alfa efgartigimods izraisa īslaicīgu IgG koncentrācijas samazināšanos, var palielināties infekciju risks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vyvgart terapijas laikā jāvēro, vai pacientiem neparādās infekciju klīniskās pazīmes un simptomi. Pacientiem ar aktīvu infekciju ir jāapsver alfa efgartigimoda terapijas turpināšanas vai pārtraukšanas ieguvuma-riska attiecība, kamēr infekcija ir izzudusi. Ja rodas nopietna infekcija, jāapsver alfa efgartigimoda terapijas atlikšana, kamēr infekcija ir izzudusi.

Ar infūziju saistītas reakcijas un hipersensitivitātes reakcijas

Var rasties ar infūziju saistītas reakcijas, piemēram, izsitumi vai nieze. Klīniskajā pētījumā ar infūziju saistītas reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas, un to dēļ ārstēšanu pilnīgi pārtraukt nebija nepieciešams. Zāļu ievadīšanas laikā un 1 stundu pēc tam jāuzrauga, vai pacientiem nerodas ar infūziju saistītu reakciju klīniskās pazīmes vai simptomi. Ja parādās reakcija, atkarībā no tās smaguma pakāpes jāsamazina infūzijas ātrums, infūzija uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši atbalsta pasākumi. Pēc reakcijas izzušanas zāļu ievadīšanu var piesardzīgi atsākt, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par anafilaktiskas reakcijas gadījumiem. Ja ir aizdomas par anafilaktisku reakciju, Vyvgart ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pacienti jāinformē par hipersensitivitātes un anafilaktisku reakciju pazīmēm un simptomiem un jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes sniedzēju, ja tie parādās.

Imunizācija

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Imunizācijas drošums, lietojot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, un atbildes reakcija uz imunizāciju ar šīm vakcīnām ārstēšanas ar alfa efgartigimodu laikā nav zināma. Ja pacients saņem ārstēšanu ar alfa efgartigimodu, vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām parasti nav ieteicama. Ja vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir nepieciešama, šīs vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc alfa efgartigimoda pēdējās devas. Citas vakcīnas var ievadīt, kā nepieciešams, jebkurā ārstēšanas ar alfa efgartigimodu laikā.

Imūngenitāte

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 25/165 (15 %) pacientu ar gMG tika konstatētas jau esošas antivielas, kas piesaistās alfa efgartigimodam. Ārstēšanas izraisītās antivielas pret alfa efgartigimodu tika konstatētas 17/83 (21 %) pacientu. 3 no šiem 17 pacientiem ārstēšanas izraisītās antivielas pret zālēm (anti-drug antibodies – ADA) saglabājās līdz pētījuma beigām. Neitralizējošās antivielas konstatēja 6/83 (7 %) pacientu, kuri lietoja Vyvgart, tai skaitā 3 pacientiem, kuriem ilgstoši saglabājās ārstēšanas izraisītās ADA. Atkārtota ārstēšana neizraisīja antivielu pret alfa efgartigimodu sastopamības biežuma vai titra pieaugumu.

Antivielas pret alfa efgartigimodu nerādīja acīmredzamu ietekmi uz klīnisko efektivitāti vai drošumu vai uz farmakokinētikas un farmakodinamikas rādītājiem.

Ārstēšana ar imūnsupresantiem un antiholīnesterāzēm

Samazinot nesteroīdo imūnsupresantu, kortikosteroīdu un antiholīnesterāžu terapijas devu vai pārtraucot to lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas slimības paasinājuma simptomi.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur 33,2 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,7 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Šīs zāles tiks sagatavotas ievadīšanai, izmantojot nātriju saturošu šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā attiecībā uz pacienta uzņemto kopējo nātrija daudzumu no visiem avotiem dienas laikā.

Polisorbāti

Šīs zāles satur 8,2 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Alfa efgartigimods var samazināt to savienojumu koncentrāciju, kas piesaistās cilvēka neonatālajam Fc receptoram (FcRn), t. i., imūnglobulīnu preparātu, monoklonālo antivielu vai antivielu atvasinājumu, kas satur IgG apakšklases cilvēka Fc domēnu. Ja iespējams, ieteicams atlikt ārstēšanas uzsākšanu ar šīm zālēm līdz 2 nedēļām pēc Vyvgart ārstēšanas cikla pēdējās devas jebkurā konkrētajā Vyvgart terapijas ciklā. Pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar Vyvgart šādu zāļu lietošanas laikā, piesardzības nolūkos rūpīgi jāuzrauga, novērtējot paredzamo efektivitātes atbildes reakciju uz šīm zālēm.

Plazmas apmaiņa, imūnadsorbēcija un plazmaferēze var samazināt cirkulējošā alfa efgartigimoda koncentrāciju.

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Iespējamā mijiedarbība ar vakcīnām tika pētīta neklīniskā modelī, kā antigēnu izmantojot moluska limfas hemociānīnu (*Keyhole limpet hemocyanin* – KLH). 100 mg/kg devas ievadīšana reizi nedēļā pērtiķiem neietekmēja imūnsistēmas atbildes reakciju uz KLH imunizāciju.

Ja pacients saņem ārstēšanu ar alfa efgartigimodu, vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām parasti nav ieteicama. Ja vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir nepieciešama, šīs vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc alfa efgartigimoda pēdējās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa efgartigimoda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Zināms, ka antivielas, tostarp terapeitiskās monoklonālās antivielas, tiek aktīvi transportētas caur placentu (pēc 30 gestācijas nedēļām), sasaistoties ar FcRn.

Alfa efgartigimods var tikt pārnests no mātes uz augli, kas attīstās. Tā kā ir sagaidāms, ka alfa efgartigimods samazinās antivielu koncentrāciju mātes organismā, kā arī aizkavēs mātes antivielu pārnese uz augli, ir paredzama jaundzimušā pasīvās aizsardzības samazināšanās. Tāpēc jāņem vērā riski un ieguvumi, ievadot dzīvas/dzīvas novājinātas vakcīnas zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti alfa efgartigimoda iedarbībai *in utero* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ar Vyvgart grūtniecības laikā jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz riskus.

Barošana ar krūti

Informācija par alfa efgartigimoda izdalīšanos cilvēka pienā, tā ietekmi uz ar krūti barotu bērnu vai uz piena veidošanos nav pieejama. Pētījumi ar dzīvniekiem par alfa efgartigimoda izdalīšanos pienā nav veikti, tāpēc nevar izslēgt izdalīšanos mātes pienā. Zināms, ka IgG izdalās cilvēka pienā. Ārstēšana ar alfa efgartigimodu sievietēm krūts barošanas laikā jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz riskus.

Fertilitāte

Dati par alfa efgartigimoda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta alfa efgartigimoda ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vyvgart neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas (attiecīgi 10,7 % un 9,5 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Vyvgart drošums tika izvērtēts 167 pacientiem ar gMG 3. fāzes dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā.

1. tabulā minētās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamajam terminam. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Infekcijas un infestācijas*	Augšējo elpceļu infekcijas	Ļoti bieži
	Urīnceļu infekcijas	Bieži
	Bronhīts	Bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^a	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ^a	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Ar procedūru saistītas galvassāpes	Bieži

* Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

^a No pēcreģistrācijas spontānajiem ziņojumiem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, un infekciju grupā visbiežāk ziņoja par augšējo elpceļu infekcijām (10,7 % [n = 9] pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu, un 4,8 % [n = 4] pacientu placebo grupā) un urīnceļu infekcijām (9,5 % [n = 8] pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu, un 4,8 % [n = 4] pacientu placebo grupā). Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma alfa efgartigimodu, šīs infekcijas bija vieglas līdz vidēji smagas (≤ 2 . pakāpe atbilstoši Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)). Kopumā par ārstēšanas izraisītām infekcijām ziņoja 46,4 % (n = 39) pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu un 37,3 % (n = 31) pacientu placebo grupā. Laika mediāna no ārstēšanas uzsākšanai līdz infekciju attīstībai bija 6 nedēļas. Nākamo ārstēšanas ciklu laikā infekciju sastopamība nepalielinājās. Ārstēšanas pilnīga vai īslaicīga pārtraukšana infekcijas dēļ bija nepieciešama mazāk nekā 2 % pacientu.

Ar procedūru saistītas galvassāpes

Par ar procedūru saistītām galvassāpēm ziņoja 4,8 % pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu, un 1,2 % pacientu placebo grupā. Par ar procedūru saistītām galvassāpēm ziņoja gadījumos, kad tika uzskatīts, ka galvassāpes bija īslaicīgi saistītas ar alfa efgartigimoda intravenozo infūziju. Visi gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, izņemot vienu notikumu, kas tika novērtēts kā smags (3. pakāpe).

Visas pārējās nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, izņemot vienu mialģijas gadījumu (3. pakāpe).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas alfa efgartigimoda pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav zināmi. Pārdozēšanas gadījumā sagaidāmās nevēlamās blakusparādības, kuras var parādīties, visticamāk, neatšķirsies no blakusparādībām, kuras var parādīties, lietojot ieteicamo devu. Jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamās blakusparādības un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska un atbalstoša terapija. Alfa efgartigimoda pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA58

Darbības mehānisms

Alfa efgartigimods ir cilvēka IgG1 antivielas fragments, kuram izveidota pastiprināta afinitāte pret neonatālo Fc receptoru (FcRc). Alfa efgartigimods piesaistās FcRc, tādējādi samazinot cirkulējošo IgG, tai skaitā patogēno IgG autoantivielu, koncentrāciju. Alfa efgartigimods neietekmē citu imūnglobulīnu (IgA, IgD, IgE vai IgM) un nesamazina albumīnu koncentrāciju.

MG patoģenēzes pamatā ir IgG klases autoantivielas. Tās nevēlami ietekmē neiromuskulāro transmisiju, piesaistoties acetilholīna receptoriem (AChR), muskuļiem specifiskai tirozīna kināzei (MuSK) vai ar zema blīvuma lipoproteīna receptoru saistītai olbaltumvielai 4 (*lipoprotein receptor-related protein 4* – LRP4).

Farmakodinamiskā iedarbība

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā gMG pacientiem alfa efgartigimods samazināja IgG koncentrāciju serumā un AChR autoantivielu koncentrāciju, lietojot ieteicamo devu un shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Maksimālais vidējais procentuālais kopējās IgG koncentrācijas samazinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija 61 % vienu nedēļu pēc sākotnējā ārstēšanas cikla pēdējās infūzijas, un koncentrācija atgriezās sākotnējā līmenī 9 nedēļas pēc pēdējās infūzijas. Līdzīgu ietekmi novēroja arī visiem IgG apakštipiem. AChR autoantivielu koncentrācijas samazināšanās notika pēc līdzīga laika perioda, sasniedzot maksimālo vidējo procentuālo samazinājumu 58 % vienu nedēļu pēc pēdējās infūzijas, un tā atgriezās sākotnējā līmenī 7 nedēļas pēc pēdējās infūzijas. Līdzīgas izmaiņas novēroja pētījuma otrajā ciklā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Alfa efgartigimoda efektivitāte, ārstējot pieaugušos ar ģeneralizētu myasthenia gravis (gMG), tika pētīta 26 nedēļu ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (ARGX-113-1704).

Šī pētījuma atlases laikā pacientiem vajadzēja atbilst šādiem galvenajiem kritērijiem:

- II, III vai IV klase atbilstoši *Myasthenia Gravis Foundation of America* klīniskajai klasifikācijai;
- pacienti ar pozitīviem vai negatīviem seroloģisko testu rezultātiem attiecībā uz antivielām pret AChR;
- kopējais MG ikdienas dzīves aktivitātes (MG-Activities of Daily Living – MG-ADL) skalas punktu skaits ≥ 5 ;
- pirms atlases lietotas MG terapijas stabilas devas, kas ietvēra acetilholīnesterāzes (AChE) inhibitorus, steroīdus vai nesteroido imūnsupresīvo terapiju (non-steroidal immunosuppressive therapy – NSIST), vai nu kombinācijā vai monoterapijas veidā [NSIST cita starpā ietvēra azatiopriņu, metotreksātu, ciklosporīnu, takrolimu, mikofenolāta mofetilu un ciklofosfamīdu];
- IgG koncentrācija ir vismaz 6 g/l.

Pacienti ar V klases gMG pēc MGFA klasifikācijas, pacienti ar dokumentētu klīniskās atbildes reakcijas trūkumu uz plazmaferēzi (PLEX), pacienti, kuri vienu mēnesi pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstēti ar plazmaferēzi, i.v. Ig vai sešus mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas – ar monoklonālajām antivielām, kā arī pacienti ar aktīvu (akūtu vai hronisku) B hepatīta infekciju, seropozitīvu C hepatītu vai AIDS diagnozi tika izslēgti no pētījumiem.

Kopumā pētījumā tika iekļauti 167 pacienti, kas tika randomizēti alfa efgartigimoda intravenozai ievadīšanai (n = 84) vai placebo (n = 83) grupā. Raksturīgie rādītāji sākuma stāvoklī abās ārstēšanas

grupās bija līdzīgi, tai skaitā vecuma mediāna diagnozes brīdī [45 (19-81) gadi], dzimums [lielākā daļa bija sievietes; 75 % (alfa efgartigimods) salīdzinājumā ar 66 % (placebo)], rase [lielākā daļa pacientu piederēja baltajai rasei; 84,4 %] un laika mediāna kopš diagnozes noteikšanas [8,2 gadi (alfa efgartigimods) un 6,9 gadi (placebo)].

Lielākā daļa pacientu (77 % katrā grupā) bija pozitīvs antivielu tests pret AChR (antibodies to AChR – AChR-Ab), un 23 % pacientu bija negatīvs antivielu tests pret AChR-Ab.

Pētījuma laikā vairāk nekā 80 % pacientu katrā grupā lietoja aChE inhibitorus, vairāk nekā 70 % pacientu katrā ārstēšanas grupā lietoja steroīdus un aptuveni 60 % pacientu katrā ārstēšanas grupā lietoja NSIST stabilās devās. Pētījuma sākumā aptuveni 30 % pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš nebija lietojuši NSIST.

MG-ADL kopējā punktu skaita mediāna abās ārstēšanas grupās bija 9,0 un kvantitatīvā myasthenia gravis rādītāja (*Quantitative Myasthenia Gravis* – QMG) kopējā punktu skaita mediāna bija 17 un 16 attiecīgi alfa efgartigimoda un placebo grupā.

Pacienti tika ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, ko ievadīja 10 mg/kg vienu reizi nedēļā 4 nedēļas, un saņēma maksimāli 3 ārstēšanas ciklus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Alfa efgartigimoda efektivitāti noteica, izmantojot MG ikdienas dzīves specifisko aktivitātes (*Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* – MG-ADL) skalu, kas novērtē gMG ietekmi uz ikdienas aktivitātēm. Kopējais punktu skaits ir diapazonā no 0 līdz 24, un lielāks punktu skaits liecina par izteiktākiem traucējumiem. Šajā pētījumā pacients ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL bija pacients, kuram kopējais MG-ADL punktu skaits samazinājās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar ārstēšanas cikla sākumu vismaz 4 secīgas nedēļas, un pirmais samazinājums tika konstatēts ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc cikla pēdējās infūzijas.

Alfa efgartigimoda efektivitāte tika novērtēta arī, izmantojot QMG kopējo punktu skaitu – tā ir muskuļu vājuma novērtēšanas sistēma ar kopējo iespējamo punktu skaitu diapazonā no 0 līdz 39, un lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem. Šajā pētījumā pacients ar atbildes reakciju atbilstoši QMG bija pacients, kuram kopējais QMG punktu skaits samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar ārstēšanas cikla sākumu vismaz 4 secīgas nedēļas, un pirmais samazinājums tika konstatēts ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc cikla pēdējās infūzijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL procentuālās attiecības salīdzinājums pirmā ārstēšanas cikla (C1) laikā starp ārstēšanas grupām AChR-Ab seropozitīvai populācijai.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši QMG procentuālās attiecības salīdzinājums C1 laikā starp abām ārstēšanas grupām AChR-Ab seropozitīviem pacientiem.

2. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 1. cikla laikā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Populācija	Alfa efgartigimods n/N (%)	Placebo n/N (%)	p vērtība	Atšķirība starp alfa efgartigimodu un placebo (95 % TI)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitīvi	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropozitīvi	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptori; MG-ADL = MG ikdienas dzīves aktivitātes;

QMG = kvantitatīvais myasthenia gravis rādītājs; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto (*intention-to-treat*) pacientu grupa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā;

TI = ticamības intervāls;

Logistiskā regresija stratificēta pēc AChR-Ab statusa (ja piemērojams), piederības japāņu tautībai/piederības citai, nevis japāņu tautībai un standarta aprūpes, kā kovariātu/kovariātus izmantojot sākuma stāvokļa

MG-ADL/QMG

Divpusējā precīzā p vērtība

Analīzēs konstatēts, ka pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL rādītāji otrā ārstēšanas cikla laikā bija līdzīgi rādītājiem pirmā ārstēšanas cikla laikā (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 2. cikla laikā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Populācija	Alfa efgartigimods n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitīvi	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AChR-Ab seropozitīvi	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = antiviēlas pret acetilholīna receptori; MG-ADL = MG ikdienas dzīves aktivitātes; QMG = kvantitatīvais myasthenia gravis rādītājs; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu grupa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā.

Atbilstoši pētnieciskajiem datiem atbildes reakcijas sākumu atbilstoši MG-ADL AChR-Ab seropozitīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu, ko ievadīja intravenozi, konstatēja 2 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas 37/44 (84 %) pacientu.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā īsākais iespējamais laika periods līdz nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanai pēc pirmā ārstēšanas cikla pirmās infūzijas bija 8 nedēļas. Kopējā populācijā vidējais laiks līdz otrajam ārstēšanas ciklam alfa efgartigimoda, ko ievadīja intravenozi, grupā bija 13 nedēļas (SD 5,5 nedēļas) un laika mediāna bija 10 nedēļas (8-26 nedēļas) no pirmā ārstēšanas cikla pirmās infūzijas. Šobrīd atklātā pagarinājuma pētījumā īsākais laika periods līdz nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanai bija 7 nedēļas.

Pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju uz ārstēšanu, klīniskās uzlabošanās perioda ilgums bija 5 nedēļas 5/44 (11 %) pacientiem, 6-7 nedēļas 14/44 (32 %) pacientiem, 8-11 nedēļas 10/44 (23 %) pacientiem un 12 vai vairāk nedēļas 15/44 (34 %) pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi veselām pētāmajām personām un pacientiem, izkļiēdes tilpums ir 18 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka alfa efgartigimodu līdz neliēliem peptīdiem un aminoskābēm sašķēls proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 80 līdz 120 stundām (no 3 līdz 5 dienām). Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi, klīrens ir 0,128 l/h. Alfa efgartigimods molekulmasa ir aptuveni 54 kDa – tas ir robežizmērs molekulām, kas tiek filtrētas nierēs.

Linearitāte/nelinearitāte

Alfa efgartigimoda farmakokinētikas profils ir lineārs, neatkarīgs no devas vai laika, ar niecīgu akumulāciju. Ģeometriskā vidējā akumulācijas attiecība, pamatojoties uz noteikto maksimālo koncentrāciju, bija 1,12.

Īpašas pacientu populācijas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Alfa efgartigimoda farmakokinētiku neietekmē vecums (19-78 gadi), dzimums un rase.

Populācijas farmakokinētikas analīzē tika konstatēts, ka ķermeņa masas ietekme uz alfa efgartigimoda iedarbību bija ierobežota, lietojot 10 mg/kg pacientiem ar ķermeņa masu līdz 120 kg, kā arī pacientiem, kuru ķermeņa masa bija 120 kg un vairāk un kuri saņēma ierobežotu devu 1 200 mg/infūzijā. Ķermeņa masa neietekmēja IgG samazināšanās apjomu. Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 5 (3 %) pacientu ķermeņa masa pārsniedza 120 kg. Ķermeņa masas mediāna pacientiem, kuri pētījumā lietoja alfa efgartigimodu, bija 76,5 kg (minimālā: 49, maksimālā 229).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem īpaši farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Izmantojot nieru funkcijas marķieri aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [aGFĀ] kā kovariātu populācijas farmakokinētikas analīzē, tika konstatēta klīrensa samazināšanās un, līdz ar to – ierobežots iedarbības pieaugums pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60-89 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem īpaša devas pielāgošana nav ieteicama.

Dati par vidēji smagu nieru darbības traucējumu (aGFĀ 30-59 ml/min/1,73 m²) un smagu nieru darbības traucējumu (eGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) ietekmi uz alfa efgartigimoda farmakokinētikas rādītājiem ir nepietiekami.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem īpašs farmakokinētikas pētījums nav veikts.

Izmantojot aknu funkcijas marķierus kā kovariātus populācijas farmakokinētikas analīzē, ietekme uz alfa efgartigimoda farmakokinētiku netika konstatēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reprodukcijas pētījumos žurkām un trušiem intravenozi ievadot alfa efgartigimodu devās, kas līdz 11 reizēm (žurkām) un 56 reizēm (trušiem) pārsniedza iedarbību (AUC) pie maksimālās ieteicamās terapeitiskās devas, nevēlama ietekme uz fertilitāti un grūsnību vai teratogēna iedarbība netika konstatēta.

Kancerogenitāte un genotoksicitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu alfa efgartigimoda kancerogēno un genotoksisko potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts
L-metionīns
Nātrija hlorīds
Saharoze
L-arginīna hidrohlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz bakteriālā piesārņojuma risku. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Koncentrāts vienas devas 20 ml stikla flakonos (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni (silikonizēts butils), alumīnija noslēgu un paceļamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Alfa efgartigimoda šķīdumu, kas atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, var ievadīt, izmantojot polietilēna (PE), polivinilhlorīda (PVH), etilēnvīnīlacetāta (EVA) un etilēna/polipropilēna kopolimēra maisus (poliolefīna maisi), kā arī ar PE, PVH un poliuretāna/polipropilēna infūziju sistēmām kopā ar poliuretāna (PUR) vai PVH filtriem ar poliētersulfona (PES) vai polivinilidēna fluorīda (PVDF) filtra membrānu.

Izmantojot turpmākajā tabulā norādīto formulu, aprēķiniet šādus parametrus:

- nepieciešamo Vyvgart devu atbilstoši pacienta ķermeņa masai, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg. Pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 120 kg, devas aprēķināšanai izmantojiet ķermeņa masu 120 kg. Maksimālā kopējā infūzijas deva ir 1 200 mg. Katrs flakons satur 400 mg alfa efgartigimoda koncentrācijā 20 mg/ml;
- nepieciešamo flakonu skaitu;
- 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infekcijām tilpumu. Kopējais atšķaidītu zāļu tilpums ir 125 ml.

4. tabula. Formula

1. darbība – aprēķināt devu (mg)	10 mg/kg x ķermeņa masa (kg)
2. darbība – aprēķināt koncentrāta tilpumu (ml)	deva (mg) ÷ 20 mg/ml
3. darbība – aprēķināt flakonu skaitu	koncentrāta tilpums (ml) ÷ 20 ml
4. darbība – aprēķināt 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu (ml)	125 ml – koncentrāta tilpums (ml)

Atšķaidīšana

- Vizuāli pārbaudiet flakona saturu – tam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam un tas nedrīkst saturēt daļiņas. Ja pamanāt redzamas daļiņas un/vai šķidrums flakonā ir mainījis krāsu, flakonu nedrīkst lietot. Nekratiet flakonus.
- Pagatavojot atšķaidīto šķīdumu, izmantojiet aseptisku tehniku:
 - uzmanīgi ievielciet nepieciešamo Vyvgart daudzumu no atbilstoša skaita flakonu, izmantojot sterilu šļirci un adatu (skatīt 4. tabulu). Izmetiet neizmantoto flakonu saturu;

- pārnesiet aprēķināto zāļu devu uz infūzijas maisu;
- atšķaidiet ievilktais zāles, pievienojot aprēķināto 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām daudzumu, lai iegūtu kopējo tilpumu 125 ml;
- uzmanīgi apgrieziet infūzijas maisu, kas satur atšķaidītās zāles, **nekratot to**, lai rūpīgi samaisītu zāles un šķīdinātāju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1674/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 10. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 1 000 mg alfa efgartigimoda (*efgartigimodum alfa*) 5,6 ml tilpumā (180 mg/ml).

Alfa efgartigimods ir no rekombinantā cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) iegūts Fc fragments, kas ražots Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzeltenīgs, caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs, pH 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyvgart ir paredzēts lietošanai kā:

- papildlīdzeklis standarta terapijai pieaugušiem pacientiem ar ģeneralizētu *Myasthenia gravis* (*generalised Myasthenia Gravis* – gMG), kuriem ir antivielas pret acetilholīna receptori (acetylcholine receptor – AChR);
- monoterapija pieaugušiem pacientiem ar progresējošu vai recidivējošu aktīvu hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP) pēc iepriekšējas ārstēšanas ar kortikosteroīdiem vai imūnglobulīniem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar neiromuskulāriem traucējumiem ārstēšanā.

Devas

Ģeneralizēta Myasthenia gravis

Pirmais ārstēšanas cikls un otrā ārstēšanas cikla pirmā ievadīšana ir jāveic vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai viņa uzraudzībā. Turpmākā ārstēšana jāveic vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai pēc pietiekamu subkutānas injekcijas metodes norādījumu saņemšanas pacients vai aprūpētājs to turpmāk var veikt mājās.

Ieteicamā deva ir 1 000 mg, kas jāievada subkutāni injekciju ciklos reizi nedēļā 4 nedēļas. Nākamie ārstēšanas cikli jāveic atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Ārstēšanas ciklu biežums dažādiem pacientiem var atšķirties (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskās izstrādes programmas laikā īsākais laika periods līdz nākamajam ārstēšanas ciklam bija 7 nedēļas pēc iepriekšējā cikla pirmās infūzijas.

Subkutānas injekcijas šķīdumu var ievadīt alfa efgartigimoda intravenozās formas vietā pacientiem, kuri to pašlaik lieto. Zāļu formu ieteicams mainīt jauna ārstēšanas cikla sākumā. Nav pieejami dati par drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri viena cikla laikā mainīja zāļu formu.

Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija

Pirmās 4 injekcijas jāievada vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai viņa uzraudzībā. Turpmākā ārstēšana jāveic vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai pēc pietiekamu norādījumu par subkutānas injekcijas metodes izmantošanu saņemšanas pacients vai aprūpētājs to turpmāk var veikt mājās.

Ieteicamā deva ir 1 000 mg, kas jāievada subkutāni injekciju veidā reizi nedēļā.

Ārstēšana tiek uzsākta ar iknedēļas devu shēmu, un, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, to var pielāgot katrai otrai nedēļai. Simptomu pasliktināšanās gadījumā ir jāatsāk injekciju ievadīšana reizi nedēļā.

Pacientiem, kuri pāriet no pašreizējās CIDP terapijas, ārstēšanu ar Vyvgart ir ieteicams sākt, pirms sāk mazināties šo iepriekšējo terapiju klīniskais efekts.

Klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 3 mēnešu laikā pēc subkutānas alfa efgartigimoda terapijas uzsākšanas. Klīniskā izvērtēšana jāapsver 3 līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas, lai novērtētu ārstēšanas efektu, un pēc tam ar regulāriem intervāliem.

Izlaista deva

Starp divām secīgām ievadīšanas reizēm jāievēro vismaz 3 dienu intervāls. Ja ievadīšanu nevar veikt plānotajā laikā, tās jāveic pēc iespējas ātrāk un vismaz 3 dienas pirms nākamās ievadīšanas. Ja līdz nākamajai ievadīšanai ir mazāk nekā 3 dienas, aizmirstā deva ir jāizlaiž un nākamā deva jāievada paredzētajā laikā.

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti; pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ļoti ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Alfa efgartigimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā. Neievadīt intravenozi.

Pēc flakona izņemšanas no ledusskapja šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai vismaz 15 minūtes pirms injicēšanas. Sagatavojot un ievadot zāļu šķīdumu, jāievēro aseptiska metode. Nekratīt flakonu.

Šķīdumu injekcijām var ievadīt, izmantojot polipropilēna šļirci, nerūsējošā tērauda pārneses adatas un polivinilhlorīda tauriņveida infūzijas komplektu un maksimālo uzpildes tilpumu 0,4 ml.

- Jāizmanto pārneses adata, lai izvadītu visu alfa efgartigimoda šķīdumu no flakona.
- Jānomaina adata uz šļirces pret tauriņveida adatas injekciju sistēmu.
- Pirms ievadīšanas šļirces tilpums jānoregulē līdz 5,6 ml.

Alfa efgartigimoda sākontējās ievadīšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu) jābūt pieejamai atbilstošai ar injekciju un ar paaugstinātu jutību saistītu reakciju ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicamās injekcijas vietas (vēders) jāmaina, un injekcijas nekādā gadījumā nedrīkst veikt dzimumzīmēs, rētās vai vietās, kur āda ir jutīga, traumēta, apsārtusi vai cieta. 5,6 ml tilpums jāinjicē 30 līdz 90 sekunžu laikā. Ja pacientam rodas diskomforts, injekcijas ievadīšanas ātrumu var palēnināt.

Pirmā ievadīšana sev vienmēr jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injekcijas metodi pacienti vai aprūpētāji var injicēt zāles mājās, ja veselības aprūpes speciālists to uzskata par piemērotu. Pacienti vai aprūpētāji jāinstruē injicēt Vyvgart saskaņā ar norādījumiem, kas sniegti lietošanas instrukcijā.

Detalizētus norādījumus par zāļu ievadīšanu skatiet lietošanas instrukcijā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar V klases slimību pēc *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) klasifikācijas

Ārstēšana ar alfa efgartigimodu nav pētīta pacientiem ar V klases slimību pēc MGFA klasifikācijas (t. i., miastēnisko krīzi), kas definēta kā intubācija ar mehānisko ventilāciju vai bez tās, izņemot standarta pēcoperācijas aprūpes ietvaros. Jāņem vērā ārstēšanas uzsākšanas secība starp apstiprinātām terapijām MG krīzes ārstēšanai un alfa efgartigimodu, kā arī to iespējamā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Infekcijas

Tā kā alfa efgartigimods izraisa īslaicīgu IgG koncentrācijas samazināšanos, var palielināties infekciju risks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vyvgart terapijas laikā jāvēro, vai pacientiem neparādās infekciju klīniskās pazīmes un simptomi. Pacientiem ar aktīvu infekciju ir jāapsver alfa efgartigimoda terapijas turpināšanas vai pārtraukšanas ieguvuma-riska attiecība, kamēr infekcija ir izzudusi. Ja rodas nopietna infekcija, jāapsver alfa efgartigimoda terapijas atlikšana, kamēr infekcija ir izzudusi.

Ar injekciju saistītas reakcijas un hipersensitivitātes reakcijas

Klīniskajos pētījumos ir novērotas ar injekciju saistītas reakcijas, tostarp apsārtums vai nieze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tās bija vieglas vai vidēji smagas. Saistībā ar intravenozi ievadītu alfa efgartigimodu pēcreģistrācijas vidē ir ziņots par anafilaktiskas reakcijas gadījumiem. Pirmā Vyvgart

devas ievadīšana ir jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc ievadīšanas pacienti 30 minūtes jānovēro, lai noteiktu, vai nerodas klīniskās reakcijas pēc injekcijām. Ja rodas reakcija, jāveic atbilstoši atbalsta pasākumi atkarībā no tās smaguma pakāpes. Turpmākās injekcijas var veikt piesardzīgi, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu. Ja ir aizdomas par anafilaktisku reakciju, Vyvgart ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pacienti jāinformē par hipersensitivitātes un anafilaktisku reakciju pazīmēm un simptomiem un jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja tie parādās.

Imunizācija

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Imunizācijas drošums, lietojot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, un atbildes reakcija uz imunizāciju ar šīm vakcīnām ārstēšanas ar alfa efgartigimodu laikā nav zināma. Ja pacients saņem ārstēšanu ar alfa efgartigimodu, vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām parasti nav ieteicama. Ja vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir nepieciešama, šīs vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc alfa efgartigimoda pēdējās devas. Citas vakcīnas var ievadīt, kā nepieciešams, jebkurā ārstēšanas ar alfa efgartigimodu laikā.

Imūngenitāte

Aktīvi kontrolētā pētījumā ARGX-113-2001 iepriekš esošas antivielas, kas piesaistās alfa efgartigimodam, tika konstatētas 12/110 (11 %) pacientiem ar gMG. Antivielas pret alfa efgartigimodu tika konstatētas 19/55 (35 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu subkutāni, salīdzinot ar 11/55 (20 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar intravenozo zāļu formu. Neitralizējošās antivielas konstatēja 2 (4 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu subkutāni, un 2 (4 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi.

Pētījumā ARGX-113-1802 jau esošas antivielas, kas saistās ar alfa efgartigimodu, tika konstatētas 13/317 (4,1 %) pacientiem ar CIDP. Antivielas pret alfa efgartigimodu tika konstatētas 20/317 (6,3 %) pacientu, kuri tika ārstēti pētījuma atklātajā daļā (A stadija), un 2/111 (1,8 %) pacientu, kuri tika ārstēti placebo kontrolētajā daļā (B stadija). Neitralizējošās antivielas tika konstatētas 1 (0,3 %) pacientam tikai pētījuma atklātajā daļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Antivielu pret alfa efgartigimodu ietekmi uz klīnisko efektivitāti vai drošumu, farmakokinētiku un farmakodinamiku nevar novērtēt, ņemot vērā neitralizējošo antivielu mazo sastopamību.

Ārstēšana ar imūnsupresantiem un antiholīnesterāzēm

Samazinot nesteroīdo imūnsupresantu, kortikosteroīdu un antiholīnesterāžu terapijas devu vai pārtraucot to lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas slimības paasinājuma simptomi.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāti

Šīs zāles satur 2,7 mg polisorbāta 20 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Alfa efgartigimods var samazināt to savienojumu koncentrāciju, kas piesaistās cilvēka neonatālajam Fc receptoram (FcRn), t. i., imūnglobulīnu preparātu, monoklonālo antivielu vai antivielu

atvasinājumu, kas satur IgG apakšklases cilvēka Fc domēnu. Ja iespējams, ieteicams atlikt ārstēšanas uzsākšanu ar šīm zālēm līdz 2 nedēļām pēc Vyvgart pēdējās devas jebkurā konkrētajā Vyvgart terapijas ciklā. Pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar Vyvgart šādu zāļu lietošanas laikā, piesardzības nolūkos rūpīgi jāuzrauga, novērtējot paredzamo efektivitātes atbildes reakciju uz šīm zālēm.

Plazmas apmaiņa, imūnadsorbēcija un plazmaferēze var samazināt cirkulējošā alfa efgartigimoda koncentrāciju.

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Iespējamā mijiedarbība ar vakcīnām tika pētīta neklīniskā modelī, kā antigēnu izmantojot moluska limfas hemocianīnu (*Keyhole limpet hemocyanin* – KLH). 100 mg/kg devas ievadīšana reizi nedēļā pērtiķiem neietekmēja imūnsistēmas atbildes reakciju uz KLH imunizāciju.

Ja pacients saņem ārstēšanu ar alfa efgartigimodu, vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām parasti nav ieteicama. Ja vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir nepieciešama, šīs vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc alfa efgartigimoda pēdējās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa efgartigimoda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Zināms, ka antivielas, tostarp terapeitiskās monoklonālās antivielas, tiek aktīvi transportētas caur placentu (pēc 30 gestācijas nedēļām), sasaistoties ar FcRn.

Alfa efgartigimods var tikt pārnests no mātes uz augli, kas attīstās. Tā kā ir sagaidāms, ka alfa efgartigimods samazinās antivielu koncentrāciju mātes organismā, kā arī aizkavēs mātes antivielu pārnešanu uz augli, ir paredzama jaundzimušā pasīvās aizsardzības samazināšanās. Tāpēc jāņem vērā riski un ieguvumi, ievadot dzīvas/dzīvas novājinātas vakcīnas zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti alfa efgartigimoda iedarbībai *in utero* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ar Vyvgart grūtniecības laikā jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz riskus.

Barošana ar krūti

Informācija par alfa efgartigimoda izdalīšanos cilvēka pienā, tā ietekmi uz ar krūti barotu bērnu vai uz piena veidošanos nav pieejama. Pētījumi ar dzīvniekiem par alfa efgartigimoda izdalīšanos pienā nav veikti, tāpēc nevar izslēgt izdalīšanos mātes pienā. Zināms, ka IgG izdalās cilvēka pienā. Ārstēšana ar alfa efgartigimodu sievietēm krūts barošanas laikā jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz riskus.

Fertilitāte

Dati par alfa efgartigimoda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta alfa efgartigimoda ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vyvgart neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (33 %), augšējo elpceļu infekcijas (10,7 %) un urīnceļu infekcijas (9,5 %).

Kopējais subkutāna Vyvgart drošuma profils gan cikliskās, gan nepārtrauktās devas shēmās atbilda zināmajam intravenozās zāļu formas drošuma profilam.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika identificētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos. Šīs blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamajiem terminiem. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Infekcijas un infestācijas*	Augšējo elpceļu infekcijas	Ļoti bieži
	Urīnceļu infekcijas	Bieži
	Bronhīts	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^a	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ^b	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Reakcijas injekcijas vietā ^{c, d}	Ļoti bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Ar procedūru saistītas galvassāpes ^e	Bieži

* Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

^a No pēcreģistrācijas spontānajiem ziņojumiem ar intravenozu ievadīšanas veidu

^b No pēcreģistrācijas spontānajiem ziņojumiem

^c Tikai subkutānai ievadīšanai

^d (piemēram, izsitumi injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā)

^e Tikai intravenozai ievadīšanai

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Apvienotajā datu kopā no diviem gMG klīniskajiem pētījumiem ar alfa efgartigimoda subkutāni ievadīšanu (n = 168) visas reakcijas injekcijas vietā bija vieglas vai vidēji smagas, un tās neizraisīja ārstēšanas pārtraukšanu. 44,0 % (n = 74) pacientu novēroja reakciju injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā radās 24 stundu laikā pēc ievadīšanas 78,4 % (58/74) pacientu un izzuda bez ārstēšanas 85,1 % (63/74) pacientu. Reakciju biežums injekcijas vietā bija visaugstākais pirmajā ārstēšanas ciklā, par to ziņoja 36,3 % (61/168) pacientu pirmajā ārstēšanas ciklā, vēlāk tas samazinājās līdz 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) un 12,5 % (10/80) pacientiem otrajā, trešajā un ceturtajā ārstēšanas ciklā. Apvienotajā datu kopā no diviem klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar CIDP, kuri pastāvīgi saņēma alfa efgartigimodu subkutāni, reakciju injekcijas vietā biežums bija 26 % (61/235). Analīze ar 3 mēnešu intervāliem parādīja, ka to dalībnieku procentuālais daudzums, kuriem bija reakcijas injekcijas vietā, bija visaugstākais pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos (73 [22,2 %] dalībnieki) un samazinājās nākamajos 3 mēnešu intervālos (diapazons: no 0 līdz 17 [6,8 %] dalībniekiem).

Infekcijas

gMG ARGX-113-1704 placebo kontrolētā pētījumā ar alfa efgartigimoda ievadīšanu intravenozi visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, un infekciju grupā visbiežāk ziņoja par augšējo elpceļu infekcijām (10,7 % [n = 9] pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, un 4,8 % [n = 4] pacientu placebo grupā) un urīnceļu infekcijām (9,5 % [n = 8] pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, un 4,8 % [n = 4] pacientu placebo grupā). Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma alfa efgartigimodu intravenozi, šīs infekcijas bija vieglas līdz vidēji smagas (≤ 2 . pakāpe atbilstoši Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (Common Terminology Criteria for Adverse Events)). Kopumā par ārstēšanas izraisītām infekcijām ziņoja 46,4 % (n = 39) pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi un 37,3 % (n = 31) pacientu placebo grupā. Laika mediāna no ārstēšanas uzsākšanai līdz infekciju attīstībai bija 6 nedēļas. Nākamo ārstēšanas ciklu laikā infekciju sastopamība nepalielinājās. Ārstēšanas pilnīga vai īslaicīga pārtraukšana infekcijas dēļ bija nepieciešama mazāk nekā 2 % pacientu. Placebo kontrolētajā ARGX-113-1802 pētījuma daļā pacientiem ar CIDP nepārtraukta alfa efgartigimoda subkutāna ievadīšana nebija saistīta ar infekciju biežuma palielināšanos (31,5 % [35/111] alfa efgartigimoda subkutānās ievadīšanas grupā un 33,6 % [37/110] placebo grupā) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar procedūru saistītas galvassāpes

Par ar procedūru saistītām galvassāpēm ziņoja 4,8 % pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, un 1,2 % pacientu placebo grupā. Par ar procedūru saistītām galvassāpēm ziņoja gadījumos, kad tika uzskatīts, ka galvassāpes bija īslaicīgi saistītas ar alfa efgartigimoda intravenozo infūziju. Visi gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, izņemot vienu notikumu, kas tika novērtēts kā smags (3. pakāpe).

Visas pārējās nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, izņemot vienu mialģijas gadījumu (3. pakāpe).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas alfa efgartigimoda pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav zināmi. Pārdozēšanas gadījumā sagaidāmās nevēlamās blakusparādības, kuras var parādīties, visticamāk, neatšķirsies no blakusparādībām, kuras var parādīties, lietojot ieteicamo devu. Jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamās blakusparādības un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska un atbalstoša terapija. Alfa efgartigimoda pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA58

Darbības mehānisms

Alfa efgartigimods ir cilvēka IgG1 antivielas fragments, kuram izveidota pastiprināta afinitāte pret neonatālo Fc receptoru (FcRc). Alfa efgartigimods piesaistās FcRc, tādējādi samazinot cirkulējošo IgG, tai skaitā patogēno IgG autoantivielu, koncentrāciju. Alfa efgartigimods neietekmē citu imūnglobulīnu (IgA, IgD, IgE vai IgM) un nesamazina albumīnu koncentrāciju.

IgG izraisīto autoimūno slimību patoģenēzes pamatā ir IgG klases autoantivielas.

MG gadījumā tās nevēlami ietekmē neiromuskulāro transmisiju, piesaistoties acetilholīna receptoriem (AChR), muskuļiem specifiskai tirozīna kināzei (MuSK) vai ar zema blīvuma lipoproteīna receptoru saistītai olbaltumvielai 4 (*lipoprotein receptor-related protein 4* – LRP4).

CIDP gadījumā vairākas pierādījumu līnijas norāda uz IgG autoantivielu galveno lomu šīs slimības patoģenēzē. Tas ietver autoreaktīvo IgG antivielu demonstrēšanu pret mielinizētu nervu sastāvdaļām, CIDP simptomu pasīvu pārņemšanu uz dzīvnieku modeļiem, izmantojot serumus vai IgG no pacientiem ar CIDP, un plazmas apmaiņas un imūnadsorbcijas terapeitisko efektu, ārstējot pacientus ar CIDP.

Farmakodinamiskā iedarbība

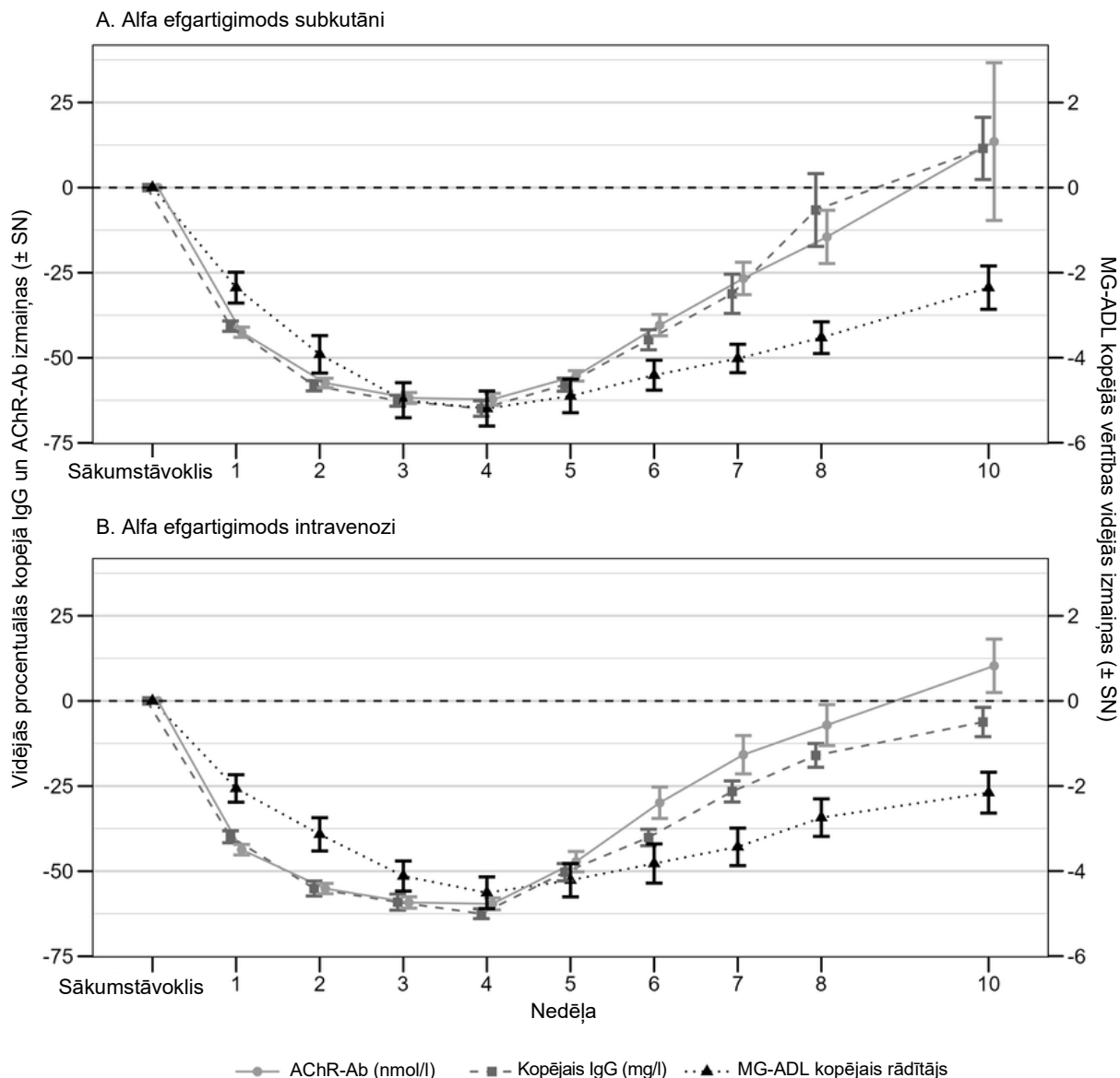
Intravenoza zāļu forma

ARGX-113-1704 dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā gMG pacientiem alfa efgartigimods 10 mg/kg, kas tika lietots reizi nedēļā 4 nedēļas, samazināja IgG koncentrāciju serumā un AChR autoantivielu (AChR-Ab) koncentrāciju. Maksimālais vidējais procentuālais kopējās IgG koncentrācijas samazinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija 61 % vienu nedēļu pēc sākotnējā ārstēšanas cikla pēdējās infūzijas, un koncentrācija atgriezās sākotnējā līmenī 9 nedēļas pēc pēdējās infūzijas. Līdzīgu ietekmi novēroja arī visiem IgG apakštipiem. AChR-Ab koncentrācijas samazināšanās notika pēc līdzīga laika perioda, sasniedzot maksimālo vidējo procentuālo samazinājumu 58 % vienu nedēļu pēc pēdējās infūzijas, un tā atgriezās sākotnējā līmenī 7 nedēļas pēc pēdējās infūzijas. Līdzīgas izmaiņas novēroja pētījuma otrajā ciklā.

Subkutāna zāļu forma

ARGX-113-2001 pētījumā AChR-Ab koncentrācijas pazemināšanās sekoja pēc salīdzināma laika kā kopējā IgG koncentrācija un bija līdzīgs alfa efgartigimoda subkutānas un intravenozas ievadīšanas grupās. Maksimālā vidējā procentuālā AChR-Ab koncentrācijas pazemināšanās par 62,2 % un 59,6 % tika novērota vienu nedēļu pēc pēdējās ievadīšanas alfa efgartigimoda subkutānas un intravenozas ievadīšanas grupās. Gan subkutāna, gan intravenoza alfa efgartigimoda grupā kopējā IgG un AChR-Ab koncentrācijas pazemināšanās bija saistīta ar klīnisko reakciju, ko izmērīja pēc izmaiņām no sākumstāvokļa MG-ADL kopējā vērtējumā (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Kopējā IgG un AChR-Ab saistība un MG-ADL kopējais vērtējums AChR-Ab seropozitīvā populācijā, kas ārstēta ar alfa efgartigimodu subkutāni (1A) un alfa efgartigimodu intravenozi (1B) (pētījums ARGX-113-2001)



ARGX-113-1802 pētījumā pacientiem ar CIDP, kas nepārtraukti reizi nedēļā saņēma alfa efgartigimodu subkutāni pa 1000 mg, kopējā IgG līmeņa vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa saglabājās no 4. nedēļas visā ārstēšanas periodā (vidējais procentuālais samazinājums no sākotnējā līmeņa robežās no 66,8 % līdz 71,6 %).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ģeneralizēta Myasthenia gravis

Intravenoza zāļu forma

Alfa efgartigimoda efektivitāte, ārstējot pieaugušos ar ģeneralizētu myasthenia gravis (gMG), tika pētīta 26 nedēļu ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (ARGX-113-1704).

Šī pētījuma atlases laikā pacientiem vajadzēja atbilst šādiem galvenajiem kritērijiem:

- II, III vai IV klase atbilstoši *Myasthenia Gravis Foundation of America* klīniskajai klasifikācijai;
- pacienti ar pozitīviem vai negatīviem seroloģisko testu rezultātiem attiecībā uz antivielām pret AChR;
- kopējais MG ikdienas dzīves aktivitātes (MG-Activities of Daily Living MG-ADL) skalas punktu skaits ≥ 5 ;
- pirms atlases lietotas MG terapijas stabilas devas, kas ietvēra acetilholīnesterāzes (AChE) inhibitorus, steroīdus vai nesteroido imūnsupresīvo terapiju (non-steroidal immunosuppressive therapy – NSIST), vai nu kombinācijā vai monoterapijas veidā [NSIST cita starpā ietvēra azatiopriņu, metotreksātu, ciklosporīnu, takrolimu, mikofenolāta mofetilu un ciklofosfamīdu];
- IgG koncentrācija ir vismaz 6 g/l.

Pacienti ar V klases gMG pēc MGFA klasifikācijas, pacienti ar dokumentētu klīniskās atbildes reakcijas trūkumu uz plazmaferēzi (PLEX), pacienti, kuri vienu mēnesi pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstēti ar plazmaferēzi, i.v. Ig vai sešus mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas – ar monoklonālajām antivielām, kā arī pacienti ar aktīvu (akūtu vai hronisku) B hepatīta infekciju, seropozitīvu C hepatītu vai AIDS diagnozi tika izslēgti no pētījumiem.

Kopumā pētījumā tika iekļauti 167 pacienti, kas tika randomizēti alfa efgartigimoda intravenozas ievadīšanas (n = 84) vai placebo (n = 83) grupā. Raksturīgie rādītāji sākuma stāvoklī abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi, tai skaitā vecuma mediāna diagnozes brīdī [45 (19-81) gadi], dzimums [lielākā daļa bija sievietes; 75 % (alfa efgartigimods) salīdzinājumā ar 66 % (placebo)], rase [lielākā daļa pacientu piederēja baltajai rasei; 84,4 %] un laika mediāna kopš diagnozes noteikšanas [8,2 gadi (alfa efgartigimods) un 6,9 gadi (placebo)].

Lielākā daļa pacientu (77 % katrā grupā) bija pozitīvs antivielu tests pret AChR (antibodies to AChR – AChR-Ab), un 23 % pacientu bija negatīvs antivielu tests pret AChR-Ab.

Pētījuma laikā vairāk nekā 80 % pacientu katrā grupā lietoja AChE inhibitorus, vairāk nekā 70 % pacientu katrā ārstēšanas grupā lietoja steroīdus un aptuveni 60 % pacientu katrā ārstēšanas grupā lietoja NSIST stabilās devās. Pētījuma sākumā aptuveni 30 % pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš nebija lietojuši NSIST.

MG-ADL kopējā punktu skaita mediāna abās ārstēšanas grupās bija 9,0 un kvantitatīvā myasthenia gravis rādītāja (*Quantitative Myasthenia Gravis* – QMG) kopējā punktu skaita mediāna bija 17 un 16 attiecīgi alfa efgartigimoda un placebo grupā.

Pacienti tika ārstēti ar intravenozu alfa efgartigimodu, ko ievadīja 10 mg/kg vienu reizi nedēļā 4 nedēļas, un saņēma maksimāli 3 ārstēšanas.

Alfa efgartigimoda efektivitāti noteica, izmantojot MG ikdienas dzīves specifisko aktivitātes (*Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* – MG-ADL) skalu, kas novērtē gMG ietekmi uz ikdienas aktivitātēm. Kopējais punktu skaits ir diapazonā no 0 līdz 24, un lielāks punktu skaits liecina par izteiktākiem traucējumiem. Šajā pētījumā pacients ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL bija pacients, kuram kopējais MG-ADL punktu skaits samazinājās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar ārstēšanas cikla sākumu vismaz 4 secīgas nedēļas, un pirmais samazinājums tika konstatēts ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc cikla pēdējās infūzijas.

Alfa efgartigimoda efektivitāte tika novērtēta arī, izmantojot QMG kopējo punktu skaitu – tā ir muskuļu vājuma novērtēšanas sistēma ar kopējo iespējamo punktu skaitu diapazonā no 0 līdz 39, un lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem. Šajā pētījumā pacients ar atbildes reakciju atbilstoši QMG bija pacients, kuram kopējais QMG punktu skaits samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar ārstēšanas cikla sākumu vismaz 4 secīgas nedēļas, un pirmais samazinājums tika konstatēts ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc cikla pēdējās infūzijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL procentuālās attiecības salīdzinājums pirmā ārstēšanas cikla (C1) laikā starp ārstēšanas grupām AChR-Ab seropozitīvai populācijai.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši QMG procentuālās attiecības salīdzinājums C1 laikā starp abām ārstēšanas grupām AChR-Ab seropozitīviem pacientiem.

2. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 1. cikla laikā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Populācija	Alfa efgartigimods n/N (%)	Placebo n/N (%)	p vērtība	Atšķirība starp alfa efgartigimodu un placebo (95 % TI)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitīvi	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropozitīvi	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; MG-ADL = MG ikdienas dzīves aktivitātes;

QMG = kvantitatīvais myasthenia gravis rādītājs; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto (*intention-to-treat*) pacientu grupa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā;

TI = ticamības intervāls;

Loģistikā regresija stratificēta pēc AChR-Ab statusa (ja piemērojams), piederības japāņu tautībai/piederības citai, nevis japāņu tautībai un standarta aprūpes, kā kovariātu/kovariātus izmantojot sākuma stāvokļa

MG-ADL/QMG

Divpusējā precīzā p vērtība

Analīzēs konstatēts, ka pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL rādītāji otrā ārstēšanas cikla laikā bija līdzīgi rādītājiem pirmā ārstēšanas cikla laikā (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 2. cikla laikā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Populācija	Alfa efgartigimods n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitīvi	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AChR-Ab seropozitīvi	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; MG-ADL = MG ikdienas dzīves aktivitātes;

QMG = kvantitatīvais myasthenia gravis rādītājs; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu grupa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā.

Atbilstoši pētnieciskajiem datiem atbildes reakcijas sākumu atbilstoši MG-ADL AChR-Ab seropozitīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu, ko ievadīja intravenozi, konstatēja 2 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas 37/44 (84 %) pacientu.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (ARGX-113-1704) īsākais iespējamais laika periods līdz nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanai pēc pirmā ārstēšanas cikla pirmās infūzijas bija 8 nedēļas. Kopējā populācijā vidējais laiks līdz otrajam ārstēšanas ciklam alfa efgartigimoda, ko ievadīja intravenozi, grupā bija 13 nedēļas (SD 5,5 nedēļas) un laika mediāna bija 10 nedēļas (8-26 nedēļas) no pirmā ārstēšanas cikla pirmās infūzijas. Atklātā pagarinājuma pētījumā (ARGX-113-1705) īsākais laika periods līdz nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanai bija 7 nedēļas.

Pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju uz ārstēšanu, klīniskās uzlabošanās perioda ilgums bija 5 nedēļas 5/44 (11 %) pacientiem, 6-7 nedēļas 14/44 (32 %) pacientiem, 8-11 nedēļas 10/44 (23 %) pacientiem un 12 vai vairāk nedēļas 15/44 (34 %) pacientiem.

Subkutāna zāļu forma

10 nedēļu, randomizēts, atklāts, paralēlu grupu, daudzcentru pētījums (ARGX-113-2001) tika veikts pieaugušiem pacientiem ar gMG, lai novērtētu subkutāni ievadīta alfa efgartigimoda farmakodinamiskās iedarbības līdzvērtību, salīdzinot ar alfa efgartigimodu lietošanu intravenozi. Galvenie iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji bija tādi paši kā pētījumā ARGX-113-1704.

Kopumā 110 pacienti tika randomizēti un saņēma vienu ārstēšanas ciklu vienu reizi nedēļā, 4 nedēļas subkutāni ievadot alfa efgartigimodu 1 000 mg (n = 55) vai intravenozi ievadot alfa efgartigimodu 10 mg/kg (n = 55). Lielākajai daļai pacientu bija pozitīvi antivielu pret AChR (AChR-Ab) noteikšanas rezultāti: 45 pacientiem (82 %) alfa efgartigimoda subkutānas ievadīšanas grupā un 46 pacientiem (84 %) alfa efgartigimoda intravenozas ievadīšanas grupā. Visi pacienti pirms atslāses saņēma stabilas MG terapijas devas, kas ietvēra AChE inhibitorus, steroīdus vai nesteroīdo imūnsupresīvo terapiju (non-steroidal immunosuppressive therapy – NSIST) kombinācijā vai atsevišķi.

Sākumstāvokļa raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Pētījuma laikā vairāk nekā 80 % pacientu katrā grupā saņēma AChE inhibitorus, vairāk nekā 60 % pacientu katrā grupā saņēma steroīdus un aptuveni 40 % pacientu katrā ārstēšanas grupā saņēma NSIST stabilās devās. Sākot pētījumu, aptuveni 56 % pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš nebija ārstēti ar NSIST.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā IgG līmeņa procentuālā samazinājuma salīdzinājums no sākumstāvokļa 29. dienā starp ārstēšanas grupām kopējā populācijā. Rezultāti AChR-Ab seropozitīvajā populācijā liecina, ka alfa efgartigimods ievadīšana subkutāni bija līdzvērtīga alfa efgartigimoda ievadīšanai intravenozi (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Kovariācijas analīze (ANCOVA) par kopējā IgG koncentrācijas procentuālajām izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli 29. dienā AChR-Ab seropozitīvā populācijā (mITT analīzes kopa)

Alfa efgartigimods s.c.			Alfa efgartigimods i.v.			Atšķirība starp alfa efgartigimodu s.c. un alfa efgartigimodu i.v.		
N	LS, vidējais	95 % TI	N	LS, vidējais	95 % TI	Vidējās atšķirības LS	95 % TI	p vērtība
41	-66,9	-69,78, -64,02	43	-62,4	-65,22, -59,59	-4,5	-8,53, -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; ANCOVA = kovariācijas analīze; TI = ticamības intervāls; s.c. = subkutāni; i.v. = intravenozi; LS = mazākie kvadrāti; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes kopa; N = to pacientu skaits grupā, kas tika iekļauti ANCOVA analīzē.

Efektivitātes sekundārie mērķa kritēriji bija MG-ADL un QMG atbildes reakciju procentuālā daudzuma salīdzinājums, kā noteikts pētījumā ARGX-113-1704, abās ārstēšanas grupās. Rezultāti AChR-Ab seropozitīvajā populācijā ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 29. dienā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Alfa efgartigimods s.c. n/N (%)	Alfa efgartigimods i.v. n/N (%)	Atšķirība starp alfa efgartigimodu s.c. un alfa efgartigimodu i.v. (95 % TI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 līdz 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 līdz 35,4)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; MG-ADL = *myasthenia gravis* ikdienas dzīves aktivitātes; QMG = kvantitatīvas smagas miastēnijas; s.c. = subkutāni; i.v. = intravenozi; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes kopa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā; TI = ticamības intervāls.

Izpētes dati liecina, ka atbildes reakcija tika novērota 2 nedēļu laikā pēc sākotnējās ievadīšanas 28/32 (88 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu subkutāni, un 27/33 (82 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, AChR-Ab seropozitīvā to pētāmo personu grupā, kuri reaģēja uz MG-ADL.

Subkutāni ievadāma alfa efgartigimoda efektivitāte pieaugušo ārstēšanā ar CIDP tika pētīta ARGX-113-1802 prospektīvā daudzcentru pētījumā, kas tika veikts 2 ārstēšanas posmos: atklātā A stadijā un randomizētā-lietošanas pārtraukšanas, dubultmaskētā, placebo kontrolētā B stadijā.

Pacienti bija vai nu saņēmuši CIDP ārstēšanu, vai arī to neārstējuši 6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā. Tie, kuriem iepriekš bija CIDP ārstēšana, kā arī tie, kuriem nebija CIDP ārstēšanas un kuriem nebija dokumentētu pierādījumu par neseno CIDP pasliktināšanos, tika uzsākts bezterapijas periods, un pacienti, kuriem bija klīniski nozīmīgas stāvokļa pasliktināšanās pazīmes, iekļuva pētījuma A stadijā. Tie, kuri nesaņēma CIDP ārstēšanu un kuriem nesen bija dokumentēti pierādījumi par CIDP pasliktināšanos, izlaida iestrādes periodu un uzreiz iekļuva A stadijā.

Kopumā A stadijā tika iekļauti 322 pacienti. Pacienti saņēma līdz 12 efgartigimoda alfa subkutānas injekcijas reizi nedēļā pa 1000 mg, līdz 2 secīgos pētījuma apmeklējumos tika novēroti klīniski uzlabojumi (*evidence of clinical improvement* – ECI). Pēc tam pacienti ar apstiprinātu ECI tika iekļauti pētījuma B stadijā un tika randomizēti, lai katru nedēļu saņemtu subkutāni alfa efgartigimodu (111 pacienti) vai placebo (110 pacienti). ECI tika definēta kā klīnisks uzlabojums attiecībā uz koriģēto iekaisuma neiopātijas cēloni un ārstēšanu (*adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* – aINCAT) vai uzlabojums iekaisuma izraisītas vispārējās invaliditātes skalā (I-RODS)/satvēriena stiprums pacientiem, kuru stāvoklis šajās skalās pasliktinājās tikai pirms A stadijas.

A stadijā pacientu vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 20 līdz 82 gadi), laika mediāna kopš CIDP diagnozes noteikšanas bija 2,8 gadi un INCAT rādītāja mediāna – 4,0. Sešdesmit pieci procenti bija vīrieši un 66 % piederēja baltajai rasei. B stadijā pacientu vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20 līdz 82 gadi), laika mediāna kopš CIDP diagnozes noteikšanas bija 2,2 gadi un INCAT rādītāja mediāna 3,0. Sešdesmit četri procenti bija vīrieši, un 65 % piederēja baltajai rasei. B stadijas sākuma raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

A stadijā primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija atbildes reakcija, kas definēta kā pacienti, kuri sasniegta apstiprinātu ECI. Primārais mērķa kritērijs tika sasniegts 66,5 % pacientu; sīkāka informācija ir sniegta 6. tabulā.

Sekundārais mērķa kritērijs A stadijā bija laiks līdz pirmajai apstiprinātajai ECI. 4. nedēļa bija agrākais laiks, kurā varēja izpildīt AIE kritērijus. Tajā laikā līdz 40 % pacientu sasniegta ECI. Pamatojoties uz papildu iepriekš noteiktu analīzi, 25 % pacientu pēc 9 dienām novēroja klīniski nozīmīgu uzlabojumu vismaz vienā no 3 parametriem (aINCAT, I-RODS vai satvēriena stiprumu).

Lielākā daļa pacientu sasniegta apstiprinātu ECI visās iepriekšējās CIDP medikamentu grupās.

6. tabula. Pierādījumi par klīnisku uzlabošanos pacientiem ar CIDP ARGX-113-1802 A stadijā

ECI reaģētāji un laiks līdz sākotnējai apstiprinātajai ECI	A stadija
	Efgartigimod alfa subkutāni (N = 322)
ECI reaģētāji (pacienti ar apstiprinātu klīnisku uzlabošanos) n/N (%) (95 % TI)	214/322 (66,5 %) (61,0; 71,6)
Laiks līdz sākotnējai apstiprinātajai ECI dienās mediāna (95 % TI)	43,0 (31,0; 51,0)

n = pacientu skaits, par kuriem ziņots par novērojumiem; N = pacientu skaits analīzes kopā

B stadijā primārais mērķa kritērijs tika definēts kā laiks līdz pirmo klīniskās pasliktināšanās pazīmju parādīšanās brīdim (aINCAT pieaugums par 1 punktu salīdzinājumā ar B stadijas sākotnējo līmeni, kas tika apstiprināts secīgā apmeklējumā pēc pirmā aINCAT palielinājuma par 1 punktu vai aINCAT pieaugums par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar B stadijas sākotnējo līmeni). Pacienti, kuri saņēma alfa efgartigimodu subkutāni, saglabājās bez recidīva (t. i., bez klīniskas stāvokļa pasliktināšanās) ievērojami ilgāk, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, par ko liecina riska attiecība

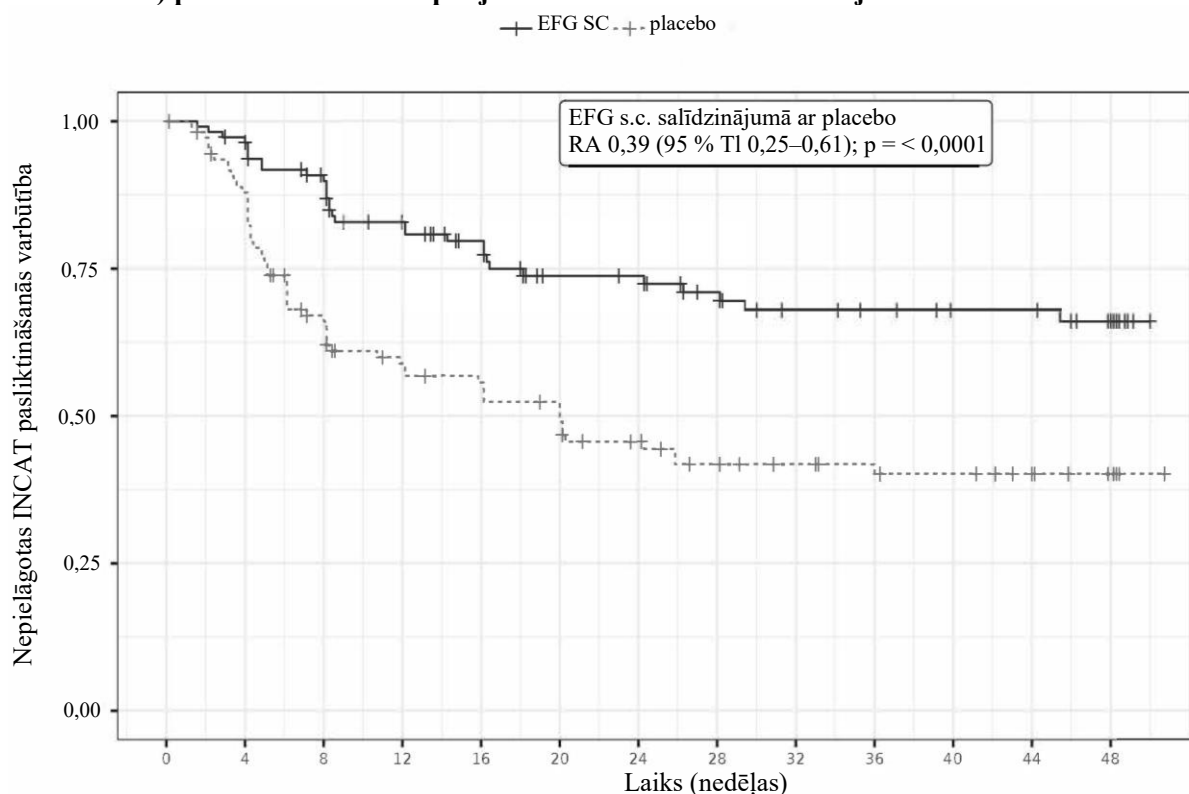
0,394 [95 % TI (0,253; 0,614)]. 31/111 (27,9 %) pacientu, kuri pētījuma B stadijā subkutāni saņēma alfa efgartigimodu, bija recidīvs, salīdzinot ar 59/110 (53,6 %) pacientu, kuri saņēma placebo. Rezultāti ir parādīti 7. tabulā un 2. attēlā.

7. tabula. Pirmie pierādījumi par klīnisku pasliktināšanos pacientiem ar CIDP pētījumā ARGX-113-1802 B stadijā

Laiks līdz pirmajam aINCAT pieaugumam (klīniskā stāvokļa pasliktināšanās)	B stadija	
	Efgartigimod alfa subkutāni (N = 111)	Placebo (N = 110)
Riska attiecība (95 % TI)	0,394 (0,253; 0,614) p vērtība < 0,0001	
Mediānais laiks dienās (95 % TI)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC (not calculated) = nav aprēķināts; N = pacientu skaits analīzes kopā; aINCAT (*adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) = pielāgots iekaisuma neiropatijas cēlonis un ārstēšana

2. attēls. Laiks līdz pirmajam aINCAT stāvokļa pasliktināšanās gadījumam (Kaplan-Meier līkne) pacientiem ar CIDP pētījumā ARGX-113-1802 B stadijā



Riskam pakļauto dalībnieku skaits

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

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Vyvgart vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās *myasthenia gravis* ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvo jūsu no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Vyvgart visās CIDP pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi, aprēķinātā biopieejamība, lietojot alfa efgartigimoda 1 000 mg subkutāni, ir 77 %.

Vidējais C_{vid} pēc četrām alfa efgartigimoda 1 000 mg subkutānas un 10 mg/kg alfa efgartigimoda intravenozas ievadīšanas reizi nedēļā bija attiecīgi 22,0 µg/ml (37 % CV) un 14,9 µg/ml (43 % CV). Alfa efgartigimoda AUC_{0-168h} pēc viena ārstēšanas cikla ar 1 000 mg subkutāni un 10 mg/kg intravenozi bija salīdzināms.

Pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu alfa efgartigimoda 1000 mg subkutānu ievadīšanu vienu reizi nedēļā, vidējā C_{trough} bija robežās no 14,9 līdz 20,1 µg/ml.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi veselām pētāmajām personām un pacientiem, izkļiedes tilpums ir 18 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka alfa efgartigimodu līdz nelieliem peptīdiem un aminoskābēm sašķēls proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 80 līdz 120 stundām (no 3 līdz 5 dienām). Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi, klīrenss ir 0,128 l/h. Alfa efgartigimods molekulmasa ir aptuveni 54 kDa – tas ir robežizmērs molekulām, kas tiek filtrētas nierēs.

Linearitāte/nelinearitāte

Alfa efgartigimoda farmakokinētikas profils ir lineārs, neatkarīgs no devas vai laika, ar minimālu uzkrāšanos.

Īpašas pacientu populācijas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Alfa efgartigimoda farmakokinētiku neietekmē vecums (19-84 gadi), dzimums, rase un ķermeņa masa.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem īpaši farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Izmantojot nieru funkcijas marķieri aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [aGFĀ] kā kovariātu populācijas farmakokinētikas analīzē, tika konstatēts iedarbības pieaugums (11 % līdz 21 %) pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ 60-89 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem īpaša devas pielāgošana nav ieteicama.

Dati par vidēji smagu nieru darbības traucējumu (aGFĀ 30-59 ml/min/1,73 m²) un smagu nieru darbības traucējumu (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) ietekmi uz alfa efgartigimoda farmakokinētikas rādītājiem ir nepietiekami.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem īpašs farmakokinētikas pētījums nav veikts.

Izmantojot aknu funkcijas marķierus kā kovariātus populācijas farmakokinētikas analīzē, ietekme uz alfa efgartigimoda farmakokinētiku netika konstatēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reprodukcijas pētījumos žurkām un trušiem intravenozi ievadot alfa efgartigimodu devās, kas līdz 11 reizēm (žurkām) un 56 reizēm (trušiem) pārsniedza 10 mg/kg iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC, nevēlama ietekme uz fertilitāti un grūsnību vai teratogēna iedarbība netika konstatēta.

Kancerogenitāte un genotoksicitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu alfa efgartigimoda kancerogēno un genotoksisko potenciālu.

Hialuronidāze ir atrodama lielākajā daļā cilvēka ķermeņa audu. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti attiecībā uz rekombinanto cilvēka hialuronidāzi neliecina par īpašu risku cilvēkiem, tostarp saistībā ar drošuma farmakoloģijas mērķa kritēriju. Reproductīvās toksikoloģijas pētījumi ar rHuPH20 atklāja embriofetālu toksicitāti pelēm pie lielas sistēmiskas iedarbības, bet neuzrādīja teratogēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

L-histidīns

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts

L-metionīns

Polisorbāts 20 (E432)

Nātrijs hlorīds

Saharoze

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

Ja nepieciešams, neatvērtus flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 dienām.

Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neatvērtus flakonus var ievietot atpakaļ ledusskapī. Uzglabājot ārpus ledusskapja un pēc tam atgriežot ledusskapī, kopējais laiks ārpus ledusskapja nedrīkst pārsniegt 3 dienas.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien šļirces sagatavošanas metode neizslēdz bakteriālā piesārņojuma risku. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5,6 ml šķīduma 6 ml I klases stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija noslēgu un paceļamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vyvgart tiek piegādāts kā lietošanai gatavs šķīdums vienreizējas lietošanas flakonā.

Zāles nav jāatšķaida.

Vizuāli pārbaudiet, vai flakona saturs ir dzeltenīgs, dzidrs vai opalescējošs šķīdums un nesatur daļiņas. Ja pamanāt redzamas daļiņas, flakonu nedrīkst lietot.

Pēc flakona izņemšanas no ledusskapja uzgaidiet vismaz 15 minūtes pirms injicēšanas, lai ļautu šķīdumam sasniegt istabas temperatūru (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1674/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 10. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 1 000 mg alfa efgartigimoda (*efgartigimodum alfa*) 5 ml tilpumā (200 mg/ml).

Alfa efgartigimods ir no rekombinantā cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) iegūts Fc fragments, kas ražots Ķīnas kāmjā olnīcu šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzeltenīgs, caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs, pH 6,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vyvgart ir paredzēts lietošanai kā:

- papildlīdzeklis standarta terapijai pieaugušiem pacientiem ar ģeneralizētu *Myasthenia gravis* (*generalised Myasthenia Gravis* – gMG), kuriem ir antivielas pret acetilholīna receptori (*acetylcholine receptor* – AChR);
- monoterapija pieaugušiem pacientiem ar progresējošu vai recidivējošu aktīvu hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineuropātiju (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* – CIDP) pēc iepriekšējas ārstēšanas ar kortikosteroīdiem vai imūnglobulīniem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar neiromuskulāriem traucējumiem ārstēšanā.

Devas

Ģeneralizēta Myasthenia gravis

Pirmais ārstēšanas cikls un otrā ārstēšanas cikla pirmā ievadīšana ir jāveic vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai viņa uzraudzībā. Turpmākā ārstēšana jāveic vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai pēc pietiekamu subkutānas injekcijas metodes norādījumu saņemšanas pacients vai aprūpētājs to turpmāk var veikt mājās.

Ieteicamā deva ir 1 000 mg, kas jāievada subkutāni injekciju ciklos reizi nedēļā 4 nedēļas. Nākamie ārstēšanas cikli jāveic atbilstoši klīniskajam novērtējumam. Ārstēšanas ciklu biežums dažādiem pacientiem var atšķirties (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskās izstrādes programmas laikā īsākais laika periods līdz nākamajam ārstēšanas ciklam bija 7 nedēļas pēc iepriekšējā cikla pirmās infūzijas.

Subkutānas injekcijas šķīdumu var ievadīt alfa efgartigimoda intravenozās formas vietā pacientiem, kuri to pašlaik lieto. Zāļu formu ieteicams mainīt jauna ārstēšanas cikla sākumā. Nav pieejami dati par drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri viena cikla laikā mainīja zāļu formu.

Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija

Pirmās 4 injekcijas jāievada vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai viņa uzraudzībā. Turpmākā ārstēšana jāveic vai nu veselības aprūpes speciālistam, vai pēc pietiekamu norādījumu par subkutānas injekcijas metodes izmantošanu saņemšanas pacients vai aprūpētājs to turpmāk var veikt mājās.

Ieteicamā deva ir 1 000 mg, kas jāievada subkutāni injekciju veidā reizi nedēļā.

Ārstēšana tiek uzsākta ar iknedēļas devu shēmu, un, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, to var pielāgot katrai otrai nedēļai. Simptomu pasliktināšanās gadījumā ir jāatsāk injekciju ievadīšana reizi nedēļā.

Pacientiem, kuri pāriet no pašreizējās CIDP terapijas, ārstēšanu ar Vyvgart ieteicams sākt, pirms sāk mazināties šo iepriekšējo terapiju klīniskais efekts.

Klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 3 mēnešu laikā pēc subkutānas alfa efgartigimoda terapijas uzsākšanas. Klīniskā izvērtēšana jāapsver 3 līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas, lai novērtētu ārstēšanas efektu, un pēc tam ar regulāriem intervāliem.

Izlaista deva

Starp divām secīgām ievadīšanas reizēm jāievēro vismaz 3 dienu intervāls. Ja ievadīšanu nevar veikt plānotajā laikā, tās jāveic pēc iespējas ātrāk un vismaz 3 dienas pirms nākamās ievadīšanas. Ja līdz nākamajai ievadīšanai ir mazāk nekā 3 dienas, aizmirstā deva ir jāizlaiž un nākamā deva jāievada paredzētajā laikā.

Īpašas pacientu populācijas

Gados vecāki cilvēki

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti; pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ļoti ierobežoti dati par drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Alfa efgartigimoda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai subkutānas injekcijas veidā. Neievadīt intravenozi.

Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai vismaz 30 minūtes pirms injicēšanas. Pilnšļircei jāpievieno drošības adats, kas nav iekļauta kastītes iepakojumā. Rīkojoties ar pilnšļirciun ievadot zāles, jāievēro aseptiska metode. Nekratīt pilnšļirci.

Alfa efgartigimoda sākotnējās ievadīšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu) jābūt pieejamai atbilstoši ar injekciju un ar paaugstinātu jutību saistītu reakciju ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ieteicamās injekcijas vietas (vēders) jāmaina, un injekcijas nekādā gadījumā nedrīkst veikt dzimumzīmēs, rētās vai vietās, kur āda ir jutīga, traumēta, apsārtusi vai cieta. Zāles jāinjicē aptuveni 20 līdz 30 sekunžu laikā. Ja pacientam rodas diskomforts, injekcijas ievadīšanas ātrumu var palēnināt.

Pirmā ievadīšana sev vienmēr jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injekcijas metodi pacienti vai aprūpētāji var injicēt zāles mājās, ja veselības aprūpes speciālists to uzskata par piemērotu. Pacienti vai aprūpētāji jāinstruē injicēt Vyvgart saskaņā ar norādījumiem, kas sniegti lietošanas instrukcijā.

Detalizētus norādījumus par zāļu ievadīšanu skatiet lietošanas instrukcijā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar V klases slimību pēc *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) klasifikācijas

Ārstēšana ar alfa efgartigimodu nav pētīta pacientiem ar V klases slimību pēc MGFA klasifikācijas (t. i., miastēnisko krīzi), kas definēta kā intubācija ar mehānisko ventilāciju vai bez tās, izņemot standarta pēcoperācijas aprūpes ietvaros. Jāņem vērā ārstēšanas uzsākšanas secība starp apstiprinātām terapijām MG krīzes ārstēšanai un alfa efgartigimodu, kā arī to iespējamā mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Infekcijas

Tā kā alfa efgartigimods izraisa īslaicīgu IgG koncentrācijas samazināšanos, var palielināties infekciju risks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos visbiežāk novērotās infekcijas bija augšējo elpceļu infekcijas un urīnceļu infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vyvgart terapijas laikā jāvēro, vai pacientiem neparādās infekciju klīniskās pazīmes un simptomi. Pacientiem ar aktīvu infekciju ir jāapsver alfa efgartigimoda terapijas turpināšanas vai pārtraukšanas ieguvuma-riska attiecība, kamēr infekcija ir izzudusi. Ja rodas nopietna infekcija, jāapsver alfa efgartigimoda terapijas atlikšana, kamēr infekcija ir izzudusi.

Ar injekciju saistītas reakcijas un hipersensitivitātes reakcijas

Klīniskajos pētījumos ir novērotas ar injekciju saistītas reakcijas, tostarp apsārtums vai nieze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tās bija vieglas vai vidēji smagas. Saistībā ar intravenozi ievadītu alfa efgartigimodu pēcreģistrācijas vidē ir ziņots par anafilaktiskas reakcijas gadījumiem. Pirmā Vyvgart devas ievadīšana ir jāveic veselības aprūpes speciālista uzraudzībā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc ievadīšanas pacienti 30 minūtes jānovēro, lai noteiktu, vai nerodas klīniskās reakcijas pēc injekcijām. Ja rodas reakcija, jāveic atbilstoši atbalsta pasākumi atkarībā no tās smaguma pakāpes. Turpmākās injekcijas var veikt piesardzīgi, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu. Ja ir aizdomas par anafilaktisku reakciju, Vyvgart ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Pacienti jāinformē par hipersensitivitātes un anafilaktisku reakciju pazīmēm un simptomiem un jāiesaka nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja tie parādās.

Imunizācija

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Imunizācijas drošums, lietojot dzīvas vai dzīvas novājinātas vakcīnas, un atbildes reakcija uz imunizāciju ar šīm vakcīnām ārstēšanas ar alfa efgartigimodu laikā nav zināma. Ja pacients saņem ārstēšanu ar alfa efgartigimodu, vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām parasti nav ieteicama. Ja vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir nepieciešama, šīs vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc alfa efgartigimoda pēdējās devas. Citas vakcīnas var ievadīt, kā nepieciešams, jebkurā ārstēšanas ar alfa efgartigimodu laikā.

Imūnogenitāte

Aktīvi kontrolētā pētījumā ARGX-113-2001 iepriekš esošas antivielas, kas piesaistās alfa efgartigimodam, tika konstatētas 12/110 (11 %) pacientiem ar gMG. Antivielas pret alfa efgartigimodu tika konstatētas 19/55 (35 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu subkutāni, salīdzinot ar 11/55 (20 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar intravenozo zāļu formu. Neitralizējošās antivielas konstatēja 2 (4 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu subkutāni, un 2 (4 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi.

Pētījumā ARGX-113-1802 jau esošas antivielas, kas saistās ar alfa efgartigimodu, tika konstatētas 13/317 (4,1 %) pacientiem ar CIDP. Antivielas pret alfa efgartigimodu tika konstatētas 20/317 (6,3 %) pacientu, kuri tika ārstēti pētījuma atklātajā daļā (A stadija), un 2/111 (1,8 %) pacientu, kuri tika ārstēti placebo kontrolētajā daļā (B stadija). Neitralizējošās antivielas tika konstatētas 1 (0,3 %) pacientam tikai pētījuma atklātajā daļā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Antivielu pret alfa efgartigimodu ietekmi uz klīnisko efektivitāti vai drošumu, farmakokinētiku un farmakodinamiku nevar novērtēt, ņemot vērā neitralizējošo antivielu mazo sastopamību.

Ārstēšana ar imūnsupresantiem un antiholīnesterāzēm

Samazinot nesteroīdo imūnsupresantu, kortikosteroīdu un antiholīnesterāžu terapijas devu vai pārtraucot to lietošanu, rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas slimības paasinājuma simptomi.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) pilnšļircē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbāti

Šīs zāles satur 2,1 mg polisorbāta 80 katrā šļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Alfa efgartigimods var samazināt to savienojumu koncentrāciju, kas piesaistās cilvēka neonatālajam Fc receptoram (FcRn), t. i., imūnglobulīnu preparātu, monoklonālo antivielu vai antivielu atvasinājumu, kas satur IgG apakšklases cilvēka Fc domēnu. Ja iespējams, ieteicams atlikt ārstēšanas uzsākšanu ar šīm zālēm līdz 2 nedēļām pēc Vyvgart pēdējās devas jebkurā konkrētajā Vyvgart terapijas ciklā. Pacienti, kuri saņem ārstēšanu ar Vyvgart šādu zāļu lietošanas laikā, piesardzības nolūkos rūpīgi jāuzrauga, novērtējot paredzamo efektivitātes atbildes reakciju uz šīm zālēm.

Plazmas apmaiņa, imūnadsorbēcija un plazmaferēze var samazināt cirkulējošā alfa efgartigimoda koncentrāciju.

Visas vakcīnas jāievada saskaņā ar imunizācijas vadlīnijām.

Iespējamā mijiedarbība ar vakcīnām tika pētīta neklīniskā modelī, kā antigēnu izmantojot moluska limfas hemocianīnu (*Keyhole limpet hemocyanin* – KLH). 100 mg/kg devas ievadīšana reizi nedēļā pērtiķiem neietekmēja imūnsistēmas atbildes reakciju uz KLH imunizāciju.

Ja pacients saņem ārstēšanu ar alfa efgartigimodu, vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām parasti nav ieteicama. Ja vakcinācija ar dzīvām vai dzīvām novājinātām vakcīnām ir nepieciešama, šīs vakcīnas jāievada vismaz 4 nedēļas pirms ārstēšanas un vismaz 2 nedēļas pēc alfa efgartigimoda pēdējās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par alfa efgartigimoda lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Zināms, ka antivielas, tostarp terapeitiskās monoklonālās antivielas, tiek aktīvi transportētas caur placentu (pēc 30 gestācijas nedēļām), sasaistoties ar FcRn.

Alfa efgartigimods var tikt pārnests no mātes uz augli, kas attīstās. Tā kā ir sagaidāms, ka alfa efgartigimods samazinās antivielu koncentrāciju mātes organismā, kā arī aizkavēs mātes antivielu pārnešanu uz augli, ir paredzama jaundzimušā pasīvās aizsardzības samazināšanās. Tāpēc jāņem vērā riski un ieguvumi, ievadot dzīvas/dzīvas novājinātas vakcīnas zīdaiņiem, kuri bijuši pakļauti alfa efgartigimoda iedarbībai *in utero* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ar Vyvgart grūtniecības laikā jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz riskus.

Barošana ar krūti

Informācija par alfa efgartigimoda izdalīšanos cilvēka pienā, tā ietekmi uz ar krūti barotu bērnu vai uz piena veidošanos nav pieejama. Pētījumi ar dzīvniekiem par alfa efgartigimoda izdalīšanos pienā nav veikti, tāpēc nevar izslēgt izdalīšanos mātes pienā. Zināms, ka IgG izdalās cilvēka pienā. Ārstēšana ar alfa efgartigimodu sievietēm krūts barošanas laikā jāapsver tikai tad, ja klīniskais ieguvums pārsniedz riskus.

Fertilitāte

Dati par alfa efgartigimoda ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta alfa efgartigimoda ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitātes rādītājiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vyvgart neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija reakcijas injekcijas vietā (33 %), augšējo elpceļu infekcijas (10,7 %) un urīnceļu infekcijas (9,5 %).

Kopējais subkutāna Vyvgart drošuma profils gan cikliskās, gan nepārtrauktās devas shēmās atbilda zināmajam intravenozās zāļu formas drošuma profilam.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika identificētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos. Šīs blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai

un ieteicamajiem terminiem. Biežuma kategorijas ir definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Infekcijas un infestācijas*	Augšējo elpceļu infekcijas	Ļoti bieži
	Urīnceļu infekcijas	Bieži
	Bronhīts	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^a	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ^b	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Mialģija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*	Reakcijas injekcijas vietā ^{c, d}	Ļoti bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas*	Ar procedūru saistītas galvassāpes ^e	Bieži

* Skatīt sadaļu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts"

^a No pēcreģistrācijas spontānajiem ziņojumiem ar intravenozu ievadīšanas veidu

^b No pēcreģistrācijas spontānajiem ziņojumiem

^c Tikai subkutānai ievadīšanai

^d (piemēram, izsitumi injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā)

^e Tikai intravenozai ievadīšanai

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas injekcijas vietā

Apvienotajā datu kopā no diviem gMG klīniskajiem pētījumiem ar alfa efgartigimoda subkutāni ievadīšanu ($n = 168$) visas reakcijas injekcijas vietā bija vieglas vai vidēji smagas, un tās neizraisīja ārstēšanas pārtraukšanu. 44,0 % ($n = 74$) pacientu novēroja reakciju injekcijas vietā. Reakcijas injekcijas vietā radās 24 stundu laikā pēc ievadīšanas 78,4 % (58/74) pacientu un izzuda bez ārstēšanas 85,1 % (63/74) pacientu. Reakciju biežums injekcijas vietā bija visaugstākais pirmajā ārstēšanas ciklā, par to ziņoja 36,3 % (61/168) pacientu pirmajā ārstēšanas ciklā, vēlāk tas samazinājās līdz 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) un 12,5 % (10/80) pacientiem otrajā, trešajā un ceturtajā ārstēšanas ciklā. Apvienotajā datu kopā no diviem klīniskajiem pētījumiem pacientiem ar CIDP, kuri pastāvīgi saņēma alfa efgartigimodu subkutāni, reakciju injekcijas vietā biežums bija 26 % (61/235). Analīze ar 3 mēnešu intervāliem parādīja, ka to dalībnieku procentuālais daudzums, kuriem bija reakcijas injekcijas vietā, bija visaugstākais pirmajos 3 ārstēšanas mēnešos (73 [22,2 %] dalībnieki) un samazinājās nākamajos 3 mēnešu intervālos (diapazons: no 0 līdz 17 [6,8 %] dalībniekiem).

Infekcijas

gMG ARGX-113-1704 placebo kontrolētā pētījumā ar alfa efgartigimoda ievadīšanu intravenozi visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, un infekciju grupā visbiežāk ziņoja par augšējo elpceļu infekcijām (10,7 % [$n = 9$] pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, un 4,8 % [$n = 4$] pacientu placebo grupā) un urīnceļu infekcijām (9,5 % [$n = 8$] pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, un 4,8 % [$n = 4$] pacientu placebo grupā). Pacienti, kuri ārstēšanā saņēma alfa efgartigimodu intravenozi, šīs infekcijas bija vieglas līdz vidēji smagas (≤ 2 . pakāpe atbilstoši Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (Common Terminology Criteria for Adverse Events)). Kopumā par ārstēšanas izraisītām infekcijām ziņoja 46,4 % ($n = 39$) pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi un 37,3 % ($n = 31$) pacientu placebo grupā. Laika mediāna no ārstēšanas uzsākšanai līdz infekciju attīstībai bija 6 nedēļas. Nākamo ārstēšanas ciklu laikā infekciju sastopamība nepalielinājās. Ārstēšanas pilnīga vai īslaicīga pārtraukšana infekcijas dēļ bija nepieciešama mazāk nekā 2 % pacientu. Placebo kontrolētajā ARGX-113-1802 pētījuma daļā pacientiem ar CIDP nepārtraukta alfa efgartigimoda subkutāna ievadīšana nebija saistīta

ar infekciju biežuma palielināšanos (31,5 % [35/111] alfa efgartigimoda subkutānās ievadīšanas grupā un 33,6 % [37/110] placebo grupā) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ar procedūru saistītas galvassāpes

Par ar procedūru saistītām galvassāpēm ziņoja 4,8 % pacientu, kuri ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, un 1,2 % pacientu placebo grupā. Par ar procedūru saistītām galvassāpēm ziņoja gadījumos, kad tika uzskatīts, ka galvassāpes bija īslaicīgi saistītas ar alfa efgartigimoda intravenozo infūziju. Visi gadījumi bija viegli vai vidēji smagi, izņemot vienu notikumu, kas tika novērtēts kā smags (3. pakāpe).

Visas pārējās nevēlamās blakusparādības bija vieglas vai vidēji smagas, izņemot vienu mialģijas gadījumu (3. pakāpe).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas alfa efgartigimoda pārdozēšanas pazīmes un simptomi nav zināmi. Pārdozēšanas gadījumā sagaidāmās nevēlamās blakusparādības, kuras var parādīties, visticamāk, neatšķirsies no blakusparādībām, kuras var parādīties, lietojot ieteicamo devu. Jāuzrauga, vai pacientam nerodas nevēlamās blakusparādības un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska un atbalstoša terapija. Alfa efgartigimoda pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATK kods: L04AA58

Darbības mehānisms

Alfa efgartigimods ir cilvēka IgG1 antivielas fragments, kuram izveidota pastiprināta afinitāte pret neonatālo Fc receptoru (FcRc). Alfa efgartigimods piesaistās FcRc, tādējādi samazinot cirkulējošo IgG, tai skaitā patogēno IgG autoantivielu, koncentrāciju. Alfa efgartigimods neietekmē citu imūnglobulīnu (IgA, IgD, IgE vai IgM) un nesamazina albumīnu koncentrāciju.

IgG izraisīto autoimūno slimību patogēnēzes pamatā ir IgG klases autoantivielas.

MG gadījumā tās nevēlami ietekmē neiromuskulāro transmisiju, piesaistoties acetilholīna receptoriem (AChR), muskuļiem specifiskai tirozīna kināzei (MuSK) vai ar zema blīvuma lipoproteīna receptoru saistītai olbaltumvielai 4 (*lipoprotein receptor-related protein 4* – LRP4).

CIDP gadījumā vairākas pierādījumu līnijas norāda uz IgG autoantivielu galveno lomu šīs slimības patogēnēzē. Tas ietver autoreaktīvo IgG antivielu demonstrēšanu pret mielinizētu nervu sastāvdaļām, CIDP simptomu pasīvu pārņemšanu uz dzīvnieku modeļiem, izmantojot serumus vai IgG no pacientiem ar CIDP, un plazmas apmaiņas un imūnadsorbācijas terapeitisko efektu, ārstējot pacientus ar CIDP.

Farmakodinamiskā iedarbība

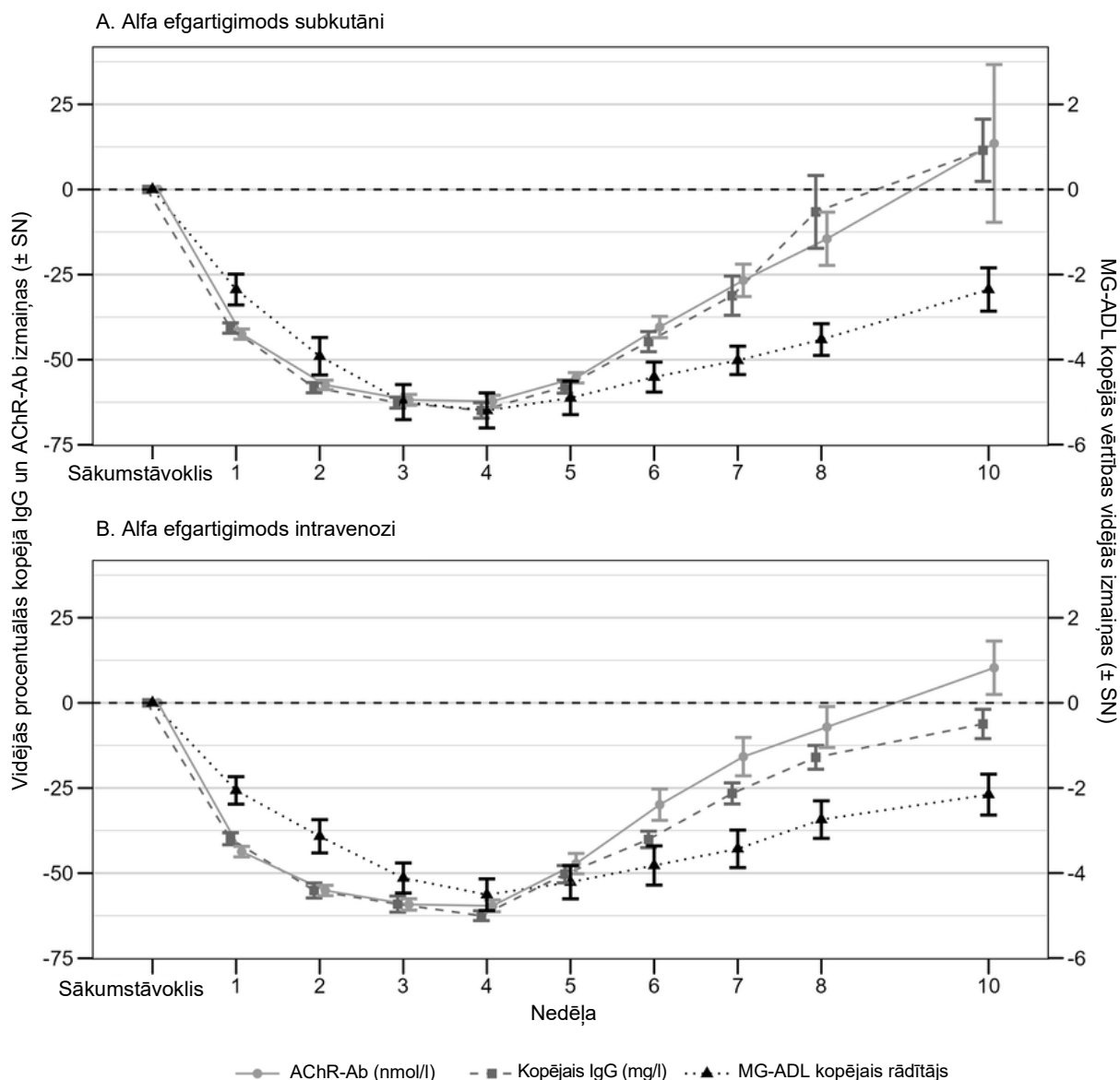
Intravenoza zāļu forma

ARGX-113-1704 dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā gMG pacientiem alfa efgartigimods 10 mg/kg, kas tika lietots reizi nedēļā 4 nedēļas, samazināja IgG koncentrāciju serumā un AChR autoantivielu (AChR-Ab) koncentrāciju. Maksimālais vidējais procentuālais kopējās IgG koncentrācijas samazinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija 61 % vienu nedēļu pēc sākotnējā ārstēšanas cikla pēdējās infūzijas, un koncentrācija atgriezās sākotnējā līmenī 9 nedēļas pēc pēdējās infūzijas. Līdzīgu ietekmi novēroja arī visiem IgG apakštipiem. AChR-Ab koncentrācijas samazināšanās notika pēc līdzīga laika perioda, sasniedzot maksimālo vidējo procentuālo samazinājumu 58 % vienu nedēļu pēc pēdējās infūzijas, un tā atgriezās sākotnējā līmenī 7 nedēļas pēc pēdējās infūzijas. Līdzīgas izmaiņas novēroja pētījuma otrajā ciklā.

Subkutāna zāļu forma

ARGX-113-2001 pētījumā AChR-Ab koncentrācijas pazemināšanās sekoja pēc salīdzināma laika kā kopējā IgG koncentrācija un bija līdzīgs alfa efgartigimoda subkutānas un intravenozas ievadīšanas grupās. Maksimālā vidējā procentuālā AChR-Ab koncentrācijas pazemināšanās par 62,2 % un 59,6 % tika novērota vienu nedēļu pēc pēdējās ievadīšanas alfa efgartigimoda subkutānas un intravenozas ievadīšanas grupās. Gan subkutāna, gan intravenoza alfa efgartigimoda grupā kopējā IgG un AChR-Ab koncentrācijas pazemināšanās bija saistīta ar klīnisko reakciju, ko izmērīja pēc izmaiņām no sākumstāvokļa MG-ADL kopējā vērtējumā (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Kopējā IgG un AChR-Ab saistība un MG-ADL kopējais vērtējums AChR-Ab seropozitīvā populācijā, kas ārstēta ar alfa efgartigimodu subkutāni (1A) un alfa efgartigimodu intravenozi (1B) (pētījums ARGX-113-2001)



ARGX-113-1802 pētījumā pacientiem ar CIDP, kas nepārtraukti reizi nedēļā saņēma alfa efgartigimodu subkutāni pa 1000 mg, kopējā IgG līmeņa vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā līmeņa saglabājās no 4. nedēļas visā ārstēšanas periodā (vidējais procentuālais samazinājums no sākotnējā līmeņa robežās no 66,8 % līdz 71,6 %).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ģeneralizēta Myasthenia gravis

Intravenoza zāļu forma

Alfa efgartigimoda efektivitāte, ārstējot pieaugušos ar ģeneralizētu myasthenia gravis (gMG), tika pētīta 26 nedēļu ilgā daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (ARGX-113-1704).

Šī pētījuma atlases laikā pacientiem vajadzēja atbilst šādiem galvenajiem kritērijiem:

- II, III vai IV klase atbilstoši *Myasthenia Gravis Foundation of America* klīniskajai klasifikācijai;
- pacienti ar pozitīviem vai negatīviem seroloģisko testu rezultātiem attiecībā uz antivielām pret AChR;
- kopējais MG ikdienas dzīves aktivitātes (MG-Activities of Daily Living MG-ADL) skalas punktu skaits ≥ 5 ;
- pirms atlases lietotas MG terapijas stabilas devas, kas ietvēra acetilholīnesterāzes (AChE) inhibitorus, steroīdus vai nesteroido imūnsupresīvo terapiju (non-steroidal immunosuppressive therapy – NSIST), vai nu kombinācijā vai monoterapijas veidā [NSIST cita starpā ietvēra azatiopriņu, metotreksātu, ciklosporīnu, takrolimu, mikofenolāta mofetilu un ciklofosfamīdu];
- IgG koncentrācija ir vismaz 6 g/l.

Pacienti ar V klases gMG pēc MGFA klasifikācijas, pacienti ar dokumentētu klīniskās atbildes reakcijas trūkumu uz plazmaferēzi (PLEX), pacienti, kuri vienu mēnesi pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstēti ar plazmaferēzi, i.v. Ig vai sešus mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas – ar monoklonālajām antivielām, kā arī pacienti ar aktīvu (akūtu vai hronisku) B hepatīta infekciju, seropozitīvu C hepatītu vai AIDS diagnozi tika izslēgti no pētījumiem.

Kopumā pētījumā tika iekļauti 167 pacienti, kas tika randomizēti alfa efgartigimoda intravenozas ievadīšanas (n = 84) vai placebo (n = 83) grupā. Raksturīgie rādītāji sākuma stāvoklī abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi, tai skaitā vecuma mediāna diagnozes brīdī [45 (19-81) gadi], dzimums [lielākā daļa bija sievietes; 75 % (alfa efgartigimods) salīdzinājumā ar 66 % (placebo)], rase [lielākā daļa pacientu piederēja baltajai rasei; 84,4 %] un laika mediāna kopš diagnozes noteikšanas [8,2 gadi (alfa efgartigimods) un 6,9 gadi (placebo)].

Lielākā daļa pacientu (77 % katrā grupā) bija pozitīvs antivielu tests pret AChR (antibodies to AChR – AChR-Ab), un 23 % pacientu bija negatīvs antivielu tests pret AChR-Ab.

Pētījuma laikā vairāk nekā 80 % pacientu katrā grupā lietoja AChE inhibitorus, vairāk nekā 70 % pacientu katrā ārstēšanas grupā lietoja steroīdus un aptuveni 60 % pacientu katrā ārstēšanas grupā lietoja NSIST stabilās devās. Pētījuma sākumā aptuveni 30 % pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš nebija lietojuši NSIST.

MG-ADL kopējā punktu skaita mediāna abās ārstēšanas grupās bija 9,0 un kvantitatīvā myasthenia gravis rādītāja (*Quantitative Myasthenia Gravis* – QMG) kopējā punktu skaita mediāna bija 17 un 16 attiecīgi alfa efgartigimoda un placebo grupā.

Pacienti tika ārstēti ar intravenozu alfa efgartigimodu, ko ievadīja 10 mg/kg vienu reizi nedēļā 4 nedēļas, un saņēma maksimāli 3 ārstēšanas.

Alfa efgartigimoda efektivitāti noteica, izmantojot MG ikdienas dzīves specifisko aktivitātes (*Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* – MG-ADL) skalu, kas novērtē gMG ietekmi uz ikdienas aktivitātēm. Kopējais punktu skaits ir diapazonā no 0 līdz 24, un lielāks punktu skaits liecina par izteiktākiem traucējumiem. Šajā pētījumā pacients ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL bija pacients, kuram kopējais MG-ADL punktu skaits samazinājās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar ārstēšanas cikla sākumu vismaz 4 secīgas nedēļas, un pirmais samazinājums tika konstatēts ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc cikla pēdējās infūzijas.

Alfa efgartigimoda efektivitāte tika novērtēta arī, izmantojot QMG kopējo punktu skaitu – tā ir muskuļu vājuma novērtēšanas sistēma ar kopējo iespējamo punktu skaitu diapazonā no 0 līdz 39, un lielāks punktu skaits liecina par smagākiem traucējumiem. Šajā pētījumā pacients ar atbildes reakciju atbilstoši QMG bija pacients, kuram kopējais QMG punktu skaits samazinājās par ≥ 3 punktiem salīdzinājumā ar ārstēšanas cikla sākumu vismaz 4 secīgas nedēļas, un pirmais samazinājums tika konstatēts ne vēlāk kā 1 nedēļu pēc cikla pēdējās infūzijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL procentuālās attiecības salīdzinājums pirmā ārstēšanas cikla (C1) laikā starp ārstēšanas grupām AChR-Ab seropozitīvai populācijai.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši QMG procentuālās attiecības salīdzinājums C1 laikā starp abām ārstēšanas grupām AChR-Ab seropozitīviem pacientiem.

2. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 1. cikla laikā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Populācija	Alfa efgartigimods n/N (%)	Placebo n/N (%)	p vērtība	Atšķirība starp alfa efgartigimodu un placebo (95 % TI)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitīvi	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropozitīvi	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; MG-ADL = MG ikdienas dzīves aktivitātes;

QMG = kvantitatīvais *myasthenia gravis* rādītājs; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto (*intention-to-treat*) pacientu grupa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā;

TI = ticamības intervāls;

Loģistiskā regresija stratificēta pēc AChR-Ab statusa (ja piemērojams), piederības japāņu tautībai/piederības citai, nevis japāņu tautībai un standarta aprūpes, kā kovariātu/kovariātus izmantojot sākuma stāvokļa

MG-ADL/QMG

Divpusējā precīzā p vērtība

Analīzēs konstatēts, ka pacientu ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL rādītāji otrā ārstēšanas cikla laikā bija līdzīgi rādītājiem pirmā ārstēšanas cikla laikā (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 2. cikla laikā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Populācija	Alfa efgartigimods n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitīvi	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AChR-Ab seropozitīvi	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; MG-ADL = MG ikdienas dzīves aktivitātes;

QMG = kvantitatīvais *myasthenia gravis* rādītājs; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu grupa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā.

Atbilstoši pētnieciskajiem datiem atbildes reakcijas sākumu atbilstoši MG-ADL AChR-Ab seropozitīviem pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu, ko ievadīja intravenozi, konstatēja 2 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas 37/44 (84 %) pacientu.

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (ARGX-113-1704) īsākais iespējamais laika periods līdz nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanai pēc pirmā ārstēšanas cikla pirmās infūzijas bija 8 nedēļas. Kopējā populācijā vidējais laiks līdz otrajam ārstēšanas ciklam alfa efgartigimoda, ko ievadīja intravenozi, grupā bija 13 nedēļas (SD 5,5 nedēļas) un laika mediāna bija 10 nedēļas (8-26 nedēļas) no pirmā ārstēšanas cikla pirmās infūzijas. Atklātā pagarinājuma pētījumā (ARGX-113-1705) īsākais laika periods līdz nākamā ārstēšanas cikla uzsākšanai bija 7 nedēļas.

Pacientiem, kuriem novēroja atbildes reakciju uz ārstēšanu, klīniskās uzlabošanās perioda ilgums bija 5 nedēļas 5/44 (11 %) pacientiem, 6-7 nedēļas 14/44 (32 %) pacientiem, 8-11 nedēļas 10/44 (23 %) pacientiem un 12 vai vairāk nedēļas 15/44 (34 %) pacientiem.

Subkutāna zāļu forma

10 nedēļu, randomizēts, atklāts, paralēlu grupu, daudzcentru pētījums (ARGX-113-2001) tika veikts pieaugušiem pacientiem ar gMG, lai novērtētu subkutāni ievadīta alfa efgartigimoda farmakodinamiskās iedarbības līdzvērtību, salīdzinot ar alfa efgartigimodu lietošanu intravenozi. Galvenie iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji bija tādi paši kā pētījumā ARGX-113-1704.

Kopumā 110 pacienti tika randomizēti un saņēma vienu ārstēšanas ciklu vienu reizi nedēļā, 4 nedēļas subkutāni ievadot alfa efgartigimodu 1 000 mg (n = 55) vai intravenozi ievadot alfa efgartigimodu 10 mg/kg (n = 55). Lielākajai daļai pacientu bija pozitīvi antivielu pret AChR (AChR-Ab) noteikšanas rezultāti: 45 pacientiem (82 %) alfa efgartigimoda subkutānas ievadīšanas grupā un 46 pacientiem (84 %) alfa efgartigimoda intravenozas ievadīšanas grupā. Visi pacienti pirms atslāses saņēma stabilas MG terapijas devas, kas ietvēra AChE inhibitorus, steroīdus vai nesteroīdo imūnsupresīvo terapiju (non-steroidal immunosuppressive therapy – NSIST) kombinācijā vai atsevišķi.

Sākumstāvokļa raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

Pētījuma laikā vairāk nekā 80 % pacientu katrā grupā saņēma AChE inhibitorus, vairāk nekā 60 % pacientu katrā grupā saņēma steroīdus un aptuveni 40 % pacientu katrā ārstēšanas grupā saņēma NSIST stabilās devās. Sākot pētījumu, aptuveni 56 % pacientu katrā ārstēšanas grupā iepriekš nebija ārstēti ar NSIST.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējā IgG līmeņa procentuālā samazinājuma salīdzinājums no sākumstāvokļa 29. dienā starp ārstēšanas grupām kopējā populācijā. Rezultāti AChR-Ab seropozitīvajā populācijā liecina, ka alfa efgartigimods ievadīšana subkutāni bija līdzvērtīga alfa efgartigimoda ievadīšanai intravenozi (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Kovariācijas analīze (ANCOVA) par kopējā IgG koncentrācijas procentuālajām izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli 29. dienā AChR-Ab seropozitīvā populācijā (mITT analīzes kopa)

Alfa efgartigimods s.c.			Alfa efgartigimods i.v.			Atšķirība starp alfa efgartigimodu s.c. un alfa efgartigimodu i.v.		
N	LS, vidējais	95 % TI	N	LS, vidējais	95 % TI	Vidējās atšķirības LS	95 % TI	p vērtība
41	-66,9	-69,78, -64,02	43	-62,4	-65,22, -59,59	-4,5	-8,53, -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; ANCOVA = kovariācijas analīze; TI = ticamības intervāls; s.c. = subkutāni; i.v. = intravenozi; LS = mazākie kvadrāti; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes kopa; N = to pacientu skaits grupā, kas tika iekļauti ANCOVA analīzē.

Efektivitātes sekundārie mērķa kritēriji bija MG-ADL un QMG atbildes reakciju procentuālā daudzuma salīdzinājums, kā noteikts pētījumā ARGX-113-1704, abās ārstēšanas grupās. Rezultāti AChR-Ab seropozitīvajā populācijā ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši MG-ADL un QMG 29. dienā AChR-Ab seropozitīvu pacientu populācijā (mITT analīzes kopa)

	Alfa efgartigimods s.c. n/N (%)	Alfa efgartigimods i.v. n/N (%)	Atšķirība starp alfa efgartigimodu s.c. un alfa efgartigimodu i.v. (95 % TI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 līdz 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 līdz 35,4)

AChR-Ab = antivielas pret acetilholīna receptoru; MG-ADL = *myasthenia gravis* ikdienas dzīves aktivitātes; QMG = kvantitatīvas smagas miastēnijas; s.c. = subkutāni; i.v. = intravenozi; mITT = modificētā ārstēšanai paredzēto pacientu analīzes kopa; n = pacientu skaits, kuriem ziņoja par novērošanu; N = pacientu skaits analīzes kopā; TI = ticamības intervāls.

Izpētes dati liecina, ka atbildes reakcija tika novērota 2 nedēļu laikā pēc sākotnējās ievadīšanas 28/32 (88 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu subkutāni, un 27/33 (82 %) pacientiem, kuri tika ārstēti ar alfa efgartigimodu intravenozi, AChR-Ab seropozitīvā to pētāmo personu grupā, kuri reaģēja uz MG-ADL.

Subkutāni ievadāma alfa efgartigimoda efektivitāte pieaugušo ārstēšanā ar CIDP tika pētīta ARGX-113-1802 prospektīvā daudzcentru pētījumā, kas tika veikts 2 ārstēšanas posmos: atklātā A stadijā un randomizētā-lietošanas pārtraukšanas, dubultmaskētā, placebo kontrolētā B stadijā.

Pacienti bija vai nu saņēmuši CIDP ārstēšanu, vai arī to neārstējuši 6 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā. Tie, kuriem iepriekš bija CIDP ārstēšana, kā arī tie, kuriem nebija CIDP ārstēšanas un kuriem nebija dokumentētu pierādījumu par neseno CIDP pasliktināšanos, tika uzsākts bezterapijas periods, un pacienti, kuriem bija klīniski nozīmīgas stāvokļa pasliktināšanās pazīmes, iekļuva pētījuma A stadijā. Tie, kuri nesaņēma CIDP ārstēšanu un kuriem nesen bija dokumentēti pierādījumi par CIDP pasliktināšanos, izlaida iestrādes periodu un uzreiz iekļuva A stadijā.

Kopumā A stadijā tika iekļauti 322 pacienti. Pacienti saņēma līdz 12 efgartigimoda alfa subkutānas injekcijas reizi nedēļā pa 1 000 mg, līdz 2 secīgos pētījuma apmeklējumos tika novēroti klīniski uzlabojumi (*evidence of clinical improvement* – ECI). Pēc tam pacienti ar apstiprinātu ECI tika iekļauti pētījuma B stadijā un tika randomizēti, lai katru nedēļu saņemtu subkutāni alfa efgartigimodu (111 pacienti) vai placebo (110 pacienti). ECI tika definēta kā klīnisks uzlabojums attiecībā uz koriģēto iekaisuma neiopātijas cēloni un ārstēšanu (*adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment* – aINCAT) vai uzlabojums iekaisuma izraisītas vispārējās invaliditātes skalā (I-RODS)/satvēriena stiprums pacientiem, kuru stāvoklis šajās skalās pasliktinājās tikai pirms A stadijas.

A stadijā pacientu vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: 20 līdz 82 gadi), laika mediāna kopš CIDP diagnozes noteikšanas bija 2,8 gadi un INCAT rādītāja mediāna – 4,0. Sešdesmit pieci procenti bija vīrieši un 66 % piederēja baltajai rasei. B stadijā pacientu vecuma mediāna bija 55 gadi (diapazons: 20 līdz 82 gadi), laika mediāna kopš CIDP diagnozes noteikšanas bija 2,2 gadi un INCAT rādītāja mediāna 3,0. Sešdesmit četri procenti bija vīrieši, un 65 % piederēja baltajai rasei. B stadijas sākuma raksturlielumi ārstēšanas grupās bija līdzīgi.

A stadijā primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā daļa, kuriem bija atbildes reakcija, kas definēta kā pacienti, kuri sasniegta apstiprinātu ECI. Primārais mērķa kritērijs tika sasniegts 66,5 % pacientu; sīkāka informācija ir sniegta 6. tabulā.

Sekundārais mērķa kritērijs A stadijā bija laiks līdz pirmajai apstiprinātajai ECI. 4. nedēļa bija agrākais laiks, kurā varēja izpildīt AIE kritērijus. Tajā laikā līdz 40 % pacientu sasniegta ECI. Pamatojoties uz papildu iepriekš noteiktu analīzi, 25 % pacientu pēc 9 dienām novēroja klīniski nozīmīgu uzlabojumu vismaz vienā no 3 parametriem (aINCAT, I-RODS vai satvēriena stiprumu).

Lielākā daļa pacientu sasniegta apstiprinātu ECI visās iepriekšējās CIDP medikamentu grupās.

6. tabula. Pierādījumi par klīnisku uzlabošanos pacientiem ar CIDP ARGX-113-1802 A stadijā

ECI reaģētāji un laiks līdz sākotnējai apstiprinātajai ECI	A stadija
	Efgartigimod alfa subkutāni (N = 322)
ECI reaģētāji (pacienti ar apstiprinātu klīnisku uzlabošanos) n/N (%) (95 % TI)	214/322 (66,5 %) (61,0; 71,6)
Laiks līdz sākotnējai apstiprinātajai ECI dienās mediāna (95 % TI)	43,0 (31,0; 51,0)

n = pacientu skaits, par kuriem ziņots par novērojumiem; N = pacientu skaits analīzes kopā

B stadijā primārais mērķa kritērijs tika definēts kā laiks līdz pirmo klīniskās pasliktināšanās pazīmju parādīšanās brīdim (aINCAT pieaugums par 1 punktu salīdzinājumā ar B stadijas sākotnējo līmeni, kas tika apstiprināts secīgā apmeklējumā pēc pirmā aINCAT palielinājuma par 1 punktu vai aINCAT pieaugums par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar B stadijas sākotnējo līmeni). Pacienti, kuri saņēma alfa efgartigimodu subkutāni, saglabājās bez recidīva (t. i., bez klīniskas stāvokļa pasliktināšanās)

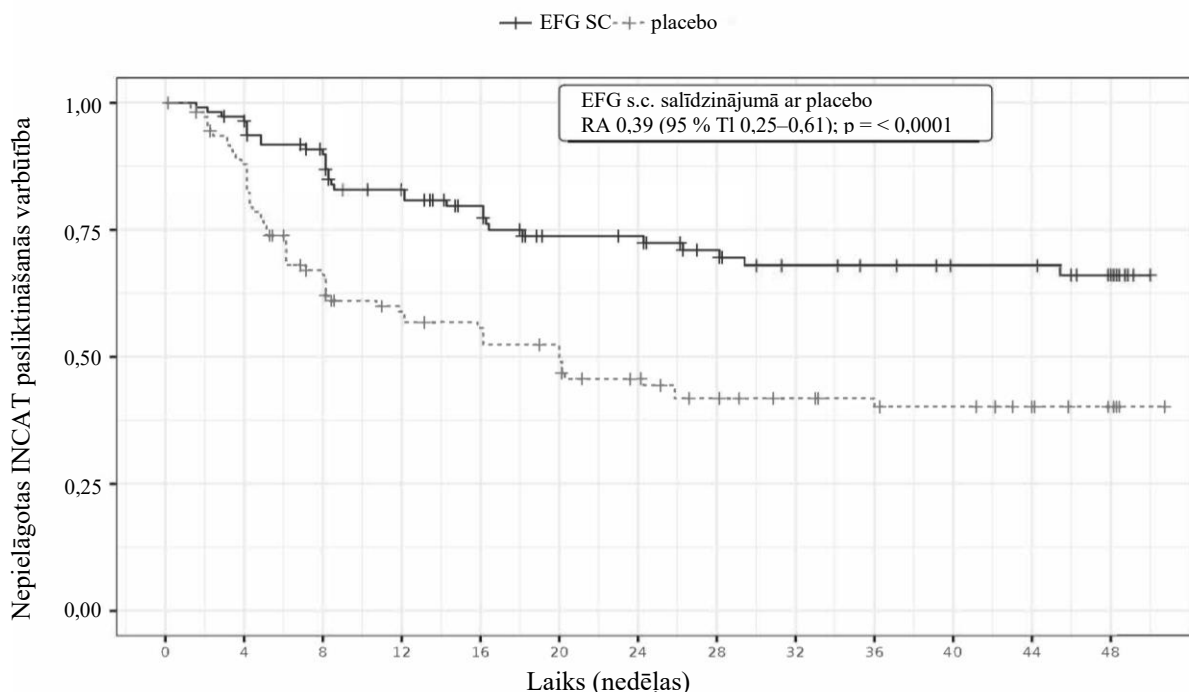
ievērojami ilgāk, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo, par ko liecina riska attiecība 0,394 [95 % TI (0,253; 0,614)]. 31/111 (27,9 %) pacientu, kuri pētījuma B stadijā subkutāni saņēma alfa efgartigimodu, bija recidīvs, salīdzinot ar 59/110 (53,6 %) pacientu, kuri saņēma placebo. Rezultāti ir parādīti 7. tabulā un 2. attēlā.

7. tabula. Pirmie pierādījumi par klīnisku pasliktināšanos pacientiem ar CIDP pētījumā ARGX-113-1802 B stadijā

Laiks līdz pirmajam aINCAT pieaugumam (klīniskā stāvokļa pasliktināšanās)	B stadija	
	Efgartigimod alfa subkutāni (N = 111)	Placebo (N = 110)
Riska attiecība (95 % TI)	0,394 (0,253; 0,614) p vērtība < 0,0001	
Laika mediāna dienās (95 % TI)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC (*not calculated*)= nav aprēķināts; N = pacientu skaits analīzes kopā; aINCAT(*adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*) = pielāgots iekaisuma neiropātijas cēlonis un ārstēšana

2. attēls. Laiks līdz pirmajam aINCAT stāvokļa pasliktināšanās gadījumam (*Kaplan-Meier* līkne) pacientiem ar CIDP pētījumā ARGX-113-1802 B stadijā



Riskam pakļauto dalībnieku skaits

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

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Vyvgart vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās *myasthenia gravis* ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Vyvgart visās CIDP pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi, aprēķinātā biopieejamība, lietojot alfa efgartigimoda 1 000 mg subkutāni, ir 77 %.

Vidējais C_{vid} pēc četrām alfa efgartigimoda 1 000 mg subkutānas un 10 mg/kg alfa efgartigimoda intravenozas ievadīšanas reizi nedēļā bija attiecīgi 22,0 $\mu\text{g/ml}$ (37 % CV) un 14,9 $\mu\text{g/ml}$ (43 % CV). Alfa efgartigimoda AUC_{0-168h} pēc viena ārstēšanas cikla ar 1 000 mg subkutāni un 10 mg/kg intravenozi bija salīdzināms.

Pacientiem, kuri saņēma nepārtrauktu alfa efgartigimoda 1000 mg subkutānu ievadīšanu vienu reizi nedēļā, vidējā C_{trough} bija robežās no 14,9 līdz 20,1 $\mu\text{g/ml}$.

Izkliede

Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi veselām pētāmajām personām un pacientiem, izkļiedes tilpums ir 18 l.

Biotransformācija

Paredzams, ka alfa efgartigimodu līdz nelieliem peptīdiem un aminoskābēm sašķēls proteolītiskie enzīmi.

Eliminācija

Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 80 līdz 120 stundām (no 3 līdz 5 dienām). Pamatojoties uz populācijas FK datu analīzi, klīrenss ir 0,128 l/h. Alfa efgartigimods molekulmasa ir aptuveni 54 kDa – tas ir robežizmērs molekulām, kas tiek filtrētas nierēs.

Linearitāte/nelinearitāte

Alfa efgartigimoda farmakokinētikas profils ir lineārs, neatkarīgs no devas vai laika, ar minimālu uzkrāšanos.

Īpašas pacientu populācijas

Vecums, dzimums un ķermeņa masa

Alfa efgartigimoda farmakokinētiku neietekmē vecums (19-84 gadi), dzimums, rase un ķermeņa masa.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem īpaši farmakokinētikas pētījumi nav veikti.

Izmantojot nieru funkcijas marķieri aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [$aGF\bar{A}$] kā kovariātu populācijas farmakokinētikas analīzē, tika konstatēts iedarbības pieaugums (11 % līdz 21 %) pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($aGF\bar{A}$ 60-89 ml/min/1,73 m²). Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem īpaša devas pielāgošana nav ieteicama.

Dati par vidēji smagu nieru darbības traucējumu ($aGF\bar{A}$ 30-59 ml/min/1,73 m²) un smagu nieru darbības traucējumu ($aGF\bar{A}$ < 30 ml/min/1,73 m²) ietekmi uz alfa efgartigimoda farmakokinētikas rādītājiem ir nepietiekami.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem īpašs farmakokinētikas pētījums nav veikts.

Izmantojot aknu funkcijas marķierus kā kovariātus populācijas farmakokinētikas analīzē, ietekme uz alfa efgartigimoda farmakokinētiku netika konstatēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reprodukcijas pētījumos žurkām un trušiem intravenozi ievadot alfa efgartigimodu devās, kas līdz 11 reizēm (žurkām) un 56 reizēm (trušiem) pārsniedza 10 mg/kg iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC, nevēlama ietekme uz fertilitāti un grūsnību vai teratogēna iedarbība netika konstatēta.

Kancerogenitāte un genotoksicitāte

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu alfa efgartigimoda kancerogēno un genotoksisko potenciālu.

Hialuronidāze ir atrodama lielākajā daļā cilvēka ķermeņa audu. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti attiecībā uz rekombinanto cilvēka hialuronidāzi neliecina par īpašu risku cilvēkiem, tostarp saistībā ar drošuma farmakoloģijas mērķa kritēriju. Reproductīvās toksikoloģijas pētījumi ar rHuPH20 atklāja embriofetālu toksicitāti pelēm pie lielas sistēmiskas iedarbības, bet neuzrādīja teratogēnu potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

L-arginīna hidrohlorīds

L-histidīns

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts

L-metionīns

Polisorbāts 80 (E433)

Nātrija hlorīds

Saharoze

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pacienti var uzglabāt neatvērtu pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu laika periodu līdz 1 mēnesim vai līdz derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kurš periods beidzas pirmais.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml šķīdums vienreizējas lietošanas pilnšļircē (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni un gumijas uzgaļa vāciņu.

Iepakojuma lielums:

1 pilnšļirce.

4 pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vyvgart tiek piegādāts kā lietošanai gatavs šķīdums vienreizējas lietošanas pilnšļircē.

Zāles nav jāatšķaida.

Vizuāli pārbaudiet, vai pilnšļirces saturs ir dzeltenīgā, dzidrā vai opalescējošā krāsā un nesatur daļiņas. Ja pamanāt redzamas daļiņas, pilnšļirci nedrīkst lietot.

Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja uzgaidiet vismaz 30 minūtes pirms injicēšanas, lai ļautu šķīdumam sasniegt istabas temperatūru (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc injekcijas sagatavošanas tā jāievada nekavējoties.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1674/003

EU/1/22/1674/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 10. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
efgartigimodum alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

400 mg/20 ml
Katrs 20 ml flakons satur 400 mg alfa efgartigimoda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, nātrija hlorīds, saharoze, L-arginīna hidrohlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nekratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1674/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vyvgart 20 mg/ml sterils koncentrāts
efgartigimodum alfa
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

400 mg/20 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Nekratīt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām
efgartigimodum alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 1 000 mg/5,6 ml alfa efgartigimoda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: rekombinantā cilvēka hialuronidāze, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 20, nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.
Nekratīt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1674/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

vyvgart 1 000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vyvgart 1 000 mg injekcija
efgartigimodum alfa
Subkutāni

2. LIETOŠANAS VEIDS

Nekratīt.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5,6 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
efgartigimodum alfa

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena pilnšļirce satur 1 000 mg alfa efgartigimoda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: rekombinantā cilvēka hialuronidāze, L-arginīna hidrohlorīds, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80, nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce

4 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai.

Nekratīt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1674/003 1 pilnšļirce
EU/1/22/1674/004 4 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

vyvgart 1 000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ PĀPLĀTES AIZMUGURES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
efgartigimodum alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

argenx (logotipa veidā)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Informāciju par uzglabāšanu skatīt lietošanas instrukcijā.
Nekratīt.
Tikai vienreizējai lietošanai

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ŠĻIRCES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vyvgart 1 000 mg injekcija
efgartigimodum alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vyvgart 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai efgartigimodum alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vyvgart un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyvgart lietošanas
3. Kā lietot Vyvgart
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyvgart
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vyvgart un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Vyvgart

Vyvgart satur aktīvo vielu alfa efgartigimodu. Alfa efgartigimods organismā piesaistās olbaltumvielai, ko sauc par neonatālo Fc receptoru (FcRc) un bloķē to. Bloķējot FcRc, alfa efgartigimods samazina IgG klases autoantivielu līmeni, kas ir imūnsistēmas izstrādātas olbaltumvielas, kuras kļūdaini vēršas pret paša organisma daļām.

Kādam nolūkam Vyvgart lieto

Vyvgart kopā ar standarta ārstēšanu lieto, lai ārstētu pieaugušos ar ģeneralizētu *Myasthenia gravis* (gMG) – autoimūnu slimību, kas izraisa muskuļu vājumu. gMG var skart daudzas muskuļu grupas visā ķermenī. Slimība var izraisīt arī elpas trūkumu, izteiktu nogurumu un apgrūtinātu rīšanu.

Pacienti ar gMG IgG klases autoantivielas “uzbrūk” uz nervu virsmas izvietotām olbaltumvielām, ko sauc par acetilholīna receptoriem, un bojā tās. Šī bojājuma dēļ nervi nespēj izraisīt tik labu muskuļu saraušanos kā parasti, izraisot muskuļu vājumu un apgrūtinot kustības. Piesaistoties FcRn olbaltumvielai un samazinot autoantivielu līmeni, Vyvgart var uzlabot muskuļu spēju sarauties un samazina slimības simptomus un to ietekmi uz ikdienas aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Vyvgart lietošanas

Nelietojiet Vyvgart šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alfa efgartigimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vyvgart lietošanas konsultējieties ar ārstu.

V klases slimība pēc MGFA klasifikācijas

Ārsts var Jums neizrakstīt šīs zāles, ja gMG izraisīta muskuļu vājuma dēļ esat pieslēgts ventilācijas ierīcei (miastēniskā krīze).

Infekcijas

Ārstēšana ar Vyvgart var samazināt Jūsu dabiskās pretošanās spējas infekcijām. Tāpēc pirms Vyvgart lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda infekcija.

Ar infūziju saistītas reakcijas un alerģiskas reakcijas

Vyvgart satur olbaltumvielu, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt tādas reakcijas kā izsitumus vai niezi. Vyvgart var izraisīt anafilaktisku reakciju (smagu alerģisku reakciju). Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja infūzijas laikā vai pēc tās Jums rodas alerģiskas reakcijas pazīmes, piemēram, sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums, sāpīga zuduma sajūta vai izsitumi uz ādas infūzijas laikā vai pēc tās.

Ārstēšanas laikā un 1 stundu pēc tās Jūs uzraudzīs, vai Jums neparādās ar infūziju saistītas reakcijas vai alerģiskas reakcijas pazīmes.

Imunizācija (vakcinācija)

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja esat saņēmis vakcīnu pēdējo 4 nedēļu laikā vai ja Jūs tuvākajā laikā plānojat vakcinēties.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo Vyvgart drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

Ārstējot 65 gadus vecus vai vecākus pacientus, īpaši piesardzības pasākumi nav nepieciešami.

Citas zāles un Vyvgart

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vyvgart ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav sagaidāma.

Vyvgart satur nātriju

Šīs zāles satur 33,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,7 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Šīs zāles tiks sagatavotas ievadīšanai, izmantojot nātriju saturošu šķīdumu, un tas ir jāņem vērā attiecībā uz pacienta uzņemto kopējo nātrija daudzumu no visiem avotiem dienas laikā.

Vyvgart satur polisorbātu

Šīs zāles satur 8,2 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Vyvgart

Ārstēšanu veiks ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Veselības aprūpes speciālists vispirms atšķaidīs zāles. Atšķaidītās zāles 1 stundas laikā ievadīs no pilināšanas maisa caur caurulīti tieši vienā no Jūsu vēnām.

Kādu Vyvgart devu Jūs saņemsiet un cik bieži to ievadīs

Deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas, un to ievadīs ciklu veidā; viens cikls sastāv no vienas infūzijas nedēļā 4 nedēļas ilgi. Ārsts noteiks, kad nepieciešami nākamie ārstēšanas cikli. Norādījumi veselības aprūpes speciālistam par pareizu šo zāļu lietošanu ir sniegti šī dokumenta beigās.

Ja esat saņēmis Vyvgart vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jums nejauši ir ievadīta lielāka Vyvgart deva nekā nozīmēts, lūdz, sazinieties ar ārstu, lai saņemtu padomu.

Ja esat aizmirsis ierasties uz apmeklējumu, lai saņemtu Vyvgart

Ja esat aizmirsis ierasties uz apmeklējumu, lūdz, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu norādījumus, un skatiet sadaļu zemāk “Ja pārtraucat lietot Vyvgart”.

Ja pārtraucat lietot Vyvgart

Vyvgart lietošanas īslaicīga vai pilnīga pārtraukšana var izraisīt gMG simptomu atjaunošanos. Pirms Vyvgart lietošanas pārtraukšanas, lūdz, konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts var vēlēties Jūs arī rūpīgāk uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros Vyvgart lietošanas riskus un ieguvumus.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt tālāk norādīto:

Nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas) pazīmes, piemēram, sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums, samaņas zuduma sajūta vai izsitumi uz ādas infūzijas laikā vai pēc tās.

Ja Jūs neesat pārliecināts, kādas ir turpmāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam, lai Jums tās izskaidro.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcijas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vai dedzināšanas sajūta urinācijas laikā, kas var būt urīnceļu infekcijas pazīme;
- plaušu gaisa ceļu iekaisums (bronhīts);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- galvassāpes Vyvgart ievadīšanas laikā vai pēc tās;
- slikta dūša.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- Alerģiskas reakcijas infūzijas laikā vai pēc tās:
 - sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums;
 - bāla āda, vājš un ātrs pulss vai samaņas zuduma sajūta;
 - pēkšņi izsitumi, nieze vai nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vyvgart

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas un/vai ja šķidrums flakonā ir mainījis krāsu.

Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties, un infūzija (pilināšana) jāpabeidz 4 stundu laikā pēc atšķaidīšanas. Pirms lietošanas ļaujiet atšķaidītajām zālēm sasniegt istabas temperatūru. Infūzija jāpabeidz 4 stundu laikā pēc zāļu izņemšanas no ledusskapja.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vyvgart satur

Aktīvā viela ir alfa efgartigimods.

- Katrs 20 ml flakons satur 400 mg alfa efgartigimoda (20 mg/ml).

Citas sastāvdaļas ir:

- L-histidīns;
- L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts;
- L-metionīns;
- nātrija hlorīds;
- saharoze;
- L-arginīna hidrohlorīds;
- polisorbāts 80 (E433);
- ūdens injekcijām.

Vyvgart ārējais izskats un iepakojums

Vyvgart tiek piegādāts kā sterils koncentrāts intravenozām (i.v.) infūzijām (20 ml flakonā; iepakojumā – 1 flakons).

Vyvgart ir šķidrums. Tas ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, caurspīdīgs līdz gandrīz caurspīdīgs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

argenx BV

Industriepark-Zwijnaarde 7

9052 Gent

Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par lietošanu veselības aprūpes speciālistiem, kas strādā ar Vyvgart

1. Kā tiek piegādāts Vyvgart?

Katrs flakons satur 400 mg alfa efgartigimoda, kura koncentrācija ir 20 mg/ml un ko paredzēts atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām.

2. Pirms lietošanas

Sagatavošana un atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, it īpaši attiecībā uz aseptiku.

Vyvgart lietošanai jā sagatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku tehniku.

Izmantojot turpmākajā tabulā norādīto formulu, aprēķiniet šādus parametrus:

- nepieciešamo Vyvgart devu atbilstoši pacienta ķermeņa masai, lietojot ieteicamo devu 10 mg/kg. Pacienti, kuru ķermeņa masa pārsniedz 120 kg, devas aprēķināšanai izmantojiet ķermeņa masu 120 kg. Maksimālā kopējā infūzijas deva ir 1 200 mg. Katrs flakons satur 400 mg alfa efgartigimoda koncentrācijā 20 mg/ml;
- nepieciešamo flakonu skaitu;
- 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu. Kopējais atšķaidītu zāļu tilpums ir 125 ml.

1. tabula. Formula

1. darbība – aprēķināt devu (mg)	10 mg/kg x ķermeņa masa (kg)
2. darbība – aprēķināt koncentrāta tilpumu (ml)	deva (mg) ÷ 20 mg/ml
3. darbība – aprēķināt flakonu skaitu	koncentrāta tilpums (ml) ÷ 20 ml
4. darbība – aprēķināt 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu (ml)	125 ml – koncentrāta tilpums (ml)

3. Sagatavošana un ievadīšana

- Neievadiet Vyvgart intravenozas bolus injekcijas veidā.
- Vyvgart drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā, kā aprakstīts turpmāk.

Sagatavošana

- Vizuāli pārbaudiet flakona saturu – tam jābūt caurspīdīgam līdz viegli opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam un tas nedrīkst saturēt daļiņas. Ja pamanāt redzamas daļiņas un/vai šķidrums flakonā ir mainījis krāsu, flakons jāizmet. Nekratiet flakonus.
- Pagatavojot atšķaidīto šķīdumu, izmantojiet aseptisku tehniku:
 - uzmanīgi ievelciet nepieciešamo Vyvgart daudzumu no atbilstoša skaita flakonu, izmantojot sterilu šļirci un adatu. Izmetiet daļēji izlietotus vai tukšus flakonus;
 - pārnesiet aprēķināto zāļu devu uz infūzijas maisu;
 - atšķaidiet ievilktais zāles, pievienojot aprēķināto 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām daudzumu, lai iegūtu kopējo tilpumu 125 ml;
 - uzmanīgi apgrieziet infūzijas maisu, kas satur atšķaidītās zāles, **nekratot to**, lai rūpīgi samaisītu zāles un šķīdinātāju.

- Alfa efgartigimoda šķīdumu, kas atšķaidīts ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, var ievadīt, izmantojot polietilēna (PE), polivinilhlorīda (PVH), etilēnvīnīlacetāta (EVA) un etilēna/polipropilēna kopolimēra maisus (poliolefīna maisi), kā arī ar PE, PVH un poliuretāna/polipropilēna infūziju sistēmām kopā ar poliuretāna (PUR) vai PVH filtriem ar poliētersulfona (PES) vai polivinilidēna fluorīda (PVDF) filtra membrānu.

Ievadīšana

- Vyvgart jāievada veselības aprūpes speciālistam intravenozas infūzijas veidā. Neievadiet bolus injekcijas veidā.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tas nesatur daļiņas.
- Infūzijas veidā 1 stundas laikā ievadiet visus 125 ml atšķaidīto zāļu, izmantojot 0,2 µm filtru. Ievadiet visu šķīduma tilpumu. Pēc zāļu ievadīšanas līnija jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.
- Ievadiet tūlīt pēc atšķaidīšanas, un atšķaidītā šķīduma infūziju pabeidziet 4 stundu laikā pēc atšķaidīšanas.
- Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz bakteriālā piesārņojuma risku. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem atbild lietotājs. Nesasaldēt. Pirms ievadīšanas ļaujiet atšķaidītajām zālēm sasniegt istabas temperatūru. Infūziju pabeidziet 4 stundu laikā pēc zāļu izņemšanas no ledusskapja. Atšķaidītās zāles nedrīkst sildīt nekādā citā veidā, izņemot apkārtējā gaisa temperatūrā.
- Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas, jāsamazina infūzijas ātrums, infūzija uz laiku vai pilnīgi jāpārtrauc.
- Citas zāles nedrīkst ievadīt infūzijas sānu pieslēgvietās vai sajaukt ar Vyvgart.

4. Īpaši norādījumi par rīkošanos un uzglabāšanu

Līdz lietošanas brīdim uzglabāt flakonus ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām efgartigimodum alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vyvgart un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyvgart lietošanas
3. Kā lietot Vyvgart
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyvgart
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vyvgart un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Vyvgart

Vyvgart satur aktīvo vielu alfa efgartigimodu. Alfa efgartigimods organismā piesaistās olbaltumvielai, ko sauc par neonatālo Fc receptoru (FcRc) un bloķē to. Bloķējot FcRc, alfa efgartigimods samazina imūnglobulīna G (IgG) klases autoantivielu līmeni, kas ir imūnsistēmas izstrādātas olbaltumvielas, kuras kļūdaini vēršas pret paša organisma daļām.

Kādam nolūkam Vyvgart lieto

Vyvgart kopā ar standartā ārstēšanu lieto, lai ārstētu pieaugušos ar ģeneralizētu *Myasthenia gravis* (gMG) – autoimūnu slimību, kas izraisa muskuļu vājumu. gMG var skart daudzas muskuļu grupas visā ķermenī. Slimība var izraisīt arī elpas trūkumu, izteiktu nogurumu un apgrūtinātu rīšanu.

Pacientiem ar gMG IgG klases autoantivielas “uzbrūk” uz nervu virsmas izvietotām olbaltumvielām, ko sauc par acetilholīna receptoriem, un bojā tās. Šī bojājuma dēļ nervi nespēj izraisīt tik labu muskuļu saraušanos kā parasti, izraisot muskuļu vājumu un apgrūtinot kustības. Piesaistoties FcRn olbaltumvielai un samazinot autoantivielu līmeni, Vyvgart var uzlabot muskuļu spēju sarauties un samazina slimības simptomus un to ietekmi uz ikdienas aktivitātēm.

Vyvgart lieto arī, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju (CIDP), kas ir autoimūnas slimības forma. CIDP izraisa muskuļu vājumu un/vai nejutīgumu galvenokārt kājās un rokās. Vyvgart var aizsargāt nervus no uzbrukumiem un samazināt slimības simptomus un to ietekmi uz ikdienas aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Vyvgart lietošanas

Nelietojiet Vyvgart šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alfa efgartigimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vyvgart lietošanas konsultējieties ar ārstu.

V klases slimība pēc MGFA klasifikācijas

Ārsts var Jums neizrakstīt šīs zāles, ja gMG izraisīta muskuļu vājuma dēļ esat pieslēgts ventilācijas ierīcei (miastēniskā krīze).

Infekcijas

Ārstēšana ar Vyvgart var samazināt Jūsu dabiskās pretošanās spējas infekcijām. Tāpēc pirms Vyvgart lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda infekcija.

Ar injekcijām saistītas reakcijas un alerģiskas reakcijas

Vyvgart satur olbaltumvielu, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt tādas reakcijas kā izsitumus vai niezi. Vyvgart var izraisīt anafilaktisku reakciju (smagu alerģisku reakciju). Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja infūzijas laikā vai pēc tās Jums rodas alerģiskas reakcijas pazīmes, piemēram, sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums, samaņas zuduma sajūta vai izsitumi uz ādas injekcijas laikā vai pēc tās.

Imunizācija (vakcinācija)

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja esat saņēmis vakcīnu pēdējo 4 nedēļu laikā vai ja Jūs tuvākajā laikā plānojat vakcinēties.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo Vyvgart drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

Ārstējot 65 gadus vecus vai vecākus pacientus, īpaši piesardzības pasākumi nav nepieciešami.

Citas zāles un Vyvgart

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vyvgart ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav sagaidāma.

Vyvgart satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Vyvgart satur polisorbātu

Šīs zāles satur 2,7 mg polisorbāta 20 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Vyvgart

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Kādu Vyvgart devu Jūs saņemsiet un cik bieži to ievadīs

Generalizēta Myasthenia gravis

Ieteicamā deva ir 1 000 mg, ko ievada ciklos pa vienai injekcijai nedēļā 4 nedēļu laikā. Ārsts noteiks, kad nepieciešami nākamie ārstēšanas cikli.

Ja Jūs jau saņemat intravenozu Vyvgart terapiju un vēlaties pāriet uz Vyvgart subkutānām injekcijām, nākamā ārstēšanas cikla sākumā Jums jāsaņem subkutāna injekcija intravenozas infūzijas vietā.

Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija

Ieteicamā deva ir 1000 mg, viena injekcija nedēļā. Atkarībā no tā, kā Jūs reaģējat uz ārstēšanu, ārsts to var mainīt uz 1 injekciju ik pēc 2 nedēļām.

Vyvgart injicēšana

Vyvgart ievada zemādas injekcijas veidā (*subkutāni*). Pēc nepieciešamās apmācības Jums un Jūsu ārstam ir jānosaka, vai Jūs vai Jūsu aprūpētājs drīkst injicēt Vyvgart. Pirmā injicēšana sev jāveic Jūsu veselības aprūpes sniedzēja klātbūtnē. Ir ļoti svarīgi nemēģināt injicēt Vyvgart, pirms veselības aprūpes speciālists Jūs ir apmācījis.

Ja Jūs vai Jūsu aprūpētājs injicē Vyvgart, Jums vai Jūsu aprūpētājam rūpīgi jāizlasa un jāievēro ievadīšanas instrukcijas šīs instrukcijas beigās (skatīt “**Svarīgi lietošanas norādījumi**”). Ja Jums rodas jautājumi par injekcijas veikšanu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat lietojis Vyvgart vairāk nekā noteikts

Pateicoties tam, ka Vyvgart ir vienreizlietojamā flakonā-, maz ticams, ka ievadīsiet vairāk, kā paredzēts. Tomēr, ja Jūs uztraucaties, lūdzu, konsultējaties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis devu vai ierasties uz apmeklējumu, lai saņemtu Vyvgart

Sekoiet, kad jāievada nākamā deva. Ir svarīgi lietot Vyvgart tieši tā, kā noteicis ārsts.

- Ja pēc aizmirstās devas ir pagājušas trīs dienas, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet ar parasto devu lietošanas shēmu.
- Ja esat izlaidis devu vairāk nekā trīs dienas, jautāiet ārstam, kad lietot nākamo devu.
- Ja esat aizmirsis ierasties uz apmeklējumu, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu norādījumus.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vyvgart

Vyvgart lietošanas īslaicīga vai pilnīga pārtraukšana var izraisīt simptomu atjaunošanos.

Pirms Vyvgart lietošanas pārtraukšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts var vēlēt Jūs arī rūpīgāk uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros Vyvgart lietošanas riskus un ieguvumus.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt tālāk norādīto:

Nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas) pazīmes, piemēram, sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums, sāpīga zuduma sajūta vai izsitumi uz ādas injekcijas laikā vai pēc tās.

Ja Jūs neesat pārliedzināts, kādas ir turpmāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam, lai Jums tās izskaidro.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcijas;
- reakcijas injekcijas vietā, kas var ietvert apsārtumu, niezi, sāpes. Šīs reakcijas injekcijas vietā parasti ir vieglas vai vidēji smagas un parasti rodas vienas dienas laikā pēc injekcijas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vai dedzināšanas sajūta urinācijas laikā, kas var būt urīnceļu infekcijas pazīme;
- plaušu gaisa ceļu iekaisums (bronhīts);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- slikta dūša.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās
 - sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums;
 - bāla āda, vājš un ātrs pulss vai samaņas zuduma sajūta;
 - pēkšņi izsitumi, nieze vai nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vyvgart

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Ja nepieciešams, neatvērtus flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neatvērtus flakonus var ievietot atpakaļ ledusskapī. Kopējais laiks ārpus ledusskapja un istabas temperatūrā nedrīkst pārsniegt 3 dienas.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vyvgart satur

- Aktīvā viela ir alfa efgartigimods. Katrs flakons satur 1 000 mg alfa efgartigimoda 5,6 ml tilpumā. Katrs ml satur 180 mg alfa efgartigimoda.
- Citas sastāvdaļas ir: rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 20 (E432), nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām. Skatīt 2. sadaļu “Vyvgart satur nātriju”.

Vyvgart ārējais izskats un iepakojums

Vyvgart ir lietošanai gatavs, viegli dzeltenīgs, dzidrs vai nedaudz duļķains šķīdums, kas tiek piegādāts kā šķīdums subkutānai injekcijai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

argenx BV

Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Svarīgi lietošanas norādījumi

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām

efgartigimodum alfa

Subkutānai lietošanai

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pirms Vyvgart injicēšanas noteikti izlasiet un saprotiet šos lietošanas norādījumus.

Jūsu veselības aprūpes speciālists Jūs apmācīs, kā injicēt Vyvgart, ja jūs vai jūsu aprūpētājs vēlas ievadīt Vyvgart. Pirms pirmās lietošanas reizes jūsu veselības aprūpes speciālistam jums vai jūsu aprūpētājam jāparāda, kā pareizi sagatavot un injicēt Vyvgart. Tiek uzskatīts, ka ir nepieciešams demonstrēt pareizu patstāvīgu zāļu ievadīšanu veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Ir svarīgi nemēģināt injicēt zāles, kamēr neesat apmācīti un jūs vai jūsu aprūpētājs nav pārliecināts, ka saprot, kā lietot Vyvgart. Jautājiet savam veselības aprūpes speciālistam, ja jums rodas jautājumi.

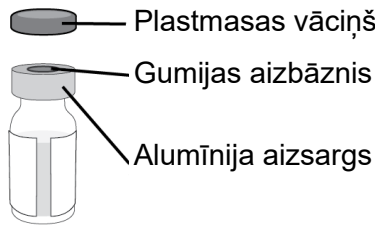
Svarīga informācija, kas jums ir jāzina pirms Vyvgart subkutānas injicēšanas

- **Tikai subkutānai lietošanai.**
- Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. **Neuzglabā**jiet flakonus, pat ja tie nav tukši.
- **Nelietojiet**, ja flakona saturs ir neierasti duļķains vai ar redzamām daļiņām. Zālēm jābūt gaiši dzeltenām, caurspīdīgām vai nedaudz duļķainām.
- Lietošanas laikā **nekratiet** flakonu.
- **Nelietojiet** bojātus flakonus vai flakonus bez aizsargvāciņa. Ziņojiet farmaceitam par saplīsušiem flakoniem vai flakoniem bez vāciņa un atgrieziet tos.

Vyvgart uzglabāšana

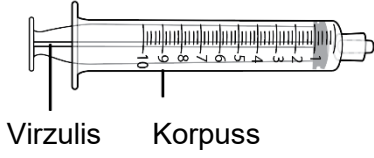
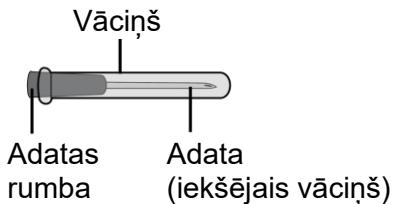
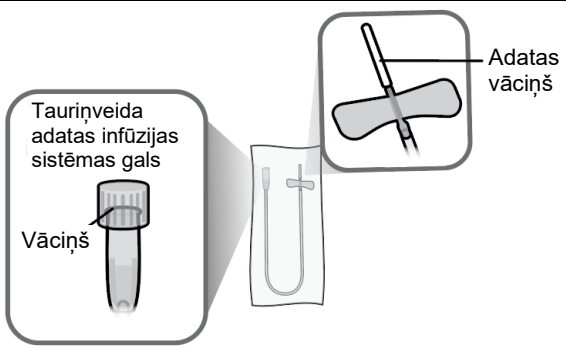
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).
- **Nesasaldēt.**
- Ja nepieciešams, neatvērtus flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 dienām. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā neatvērtus flakonus var ievietot atpakaļ ledusskapī. Kopējais laiks ārpus ledusskapja un istabas temperatūrā, nedrīkst pārsniegt 3 dienas.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Iepakojuma saturs

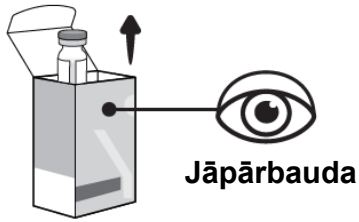
1 Vyvgart flakons	
Vyvgart lietošanas instrukcija un norādījumi par lietošanu	

Papildu piederumi nav iekļauti

Uzglabājiel papildu piederumus istabas temperatūrā sausā vietā

Spirta tamponi	
Šīrce 10 ml	
18. izmēra pārneses adata, ≥ 38 mm gara	
25. izmēra tauriņveida adatas infūzijas sistēma, 30 cm caurulīte, maksimālais uzpildes tilpums 0,4 ml	
Sterila marle	
Adhezīvais pārsējs	
Konteiners asiem priekšmetiem	

Materiālu sagatavošana

1. solis Izņemiet flakona kastīti no ledusskapja.	
2. solis Izņemiet flakonu no kastītes un pārbaudiet: - flakons nedrīkst būt ieplīsis, saplīsis, tam ir jābūt aizsargvāciņam un nedrīkst būt nekādu bojājumu pazīmju; - derīguma termiņš nedrīkst būt beidzies. Neinjicējiet un informējiet farmaceitu, ja kāda no iepriekš minētajām prasībām nav izpildīta.	
3. solis Nogaidiet vismaz 15 minūtes, lai flakons dabiski sasiltu līdz istabas temperatūrai. Pārbaudiet, vai zāles flakonā ir gaiši dzeltenas, caurspīdīgas vai nedaudz duļķainas un vai tajās nav redzamu daļiņu. - Vienīgā metode flakona uzsildīšanai ir tā atstāšana istabas temperatūrā. Nemēģiniet uzsildīt flakonu nekādā citā veidā. Nekratiet flakonu.	
4. solis Savāciet visus tālāk norādītos papildu piederumus: 2 spirta tamponi; 1 šļirce (10 ml); 1 18. izmēra pārneses adats; 1 tauriņveida adatas infūzijas sistēma; 25. izmērs x 30 cm; 1 sterila marle; 1 adhezīvais pārsējs; 1 tvertne asiem priekšmetiem (skatīt 28. soli).	
5. solis 5a. Notīriet darba zonu. 5b. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un rūpīgi nosusiniet.	

Šļirces sagatavošana

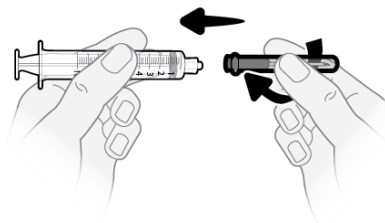
6. solis Noņemiet no flakona noņemamo plastmasas aizsargvāciņu. Alumīnija aizsargam jāpaliek savā vietā.	
7. solis Notīriet gumijas aizbāzni ar jaunu spirta tamponu. Ļaujiet dabiski nožūt vismaz 30 sekundes. Nepūti et uz gumijas aizbāzni.	

8. solis

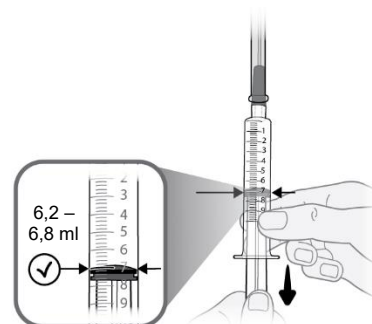
Izņemiet šļirci un pārneses adatu no iepakojuma. Pārneses adatu jāuzspiež uz šļirces un pēc tam jāpagriež pulksteņrādītāja virzienā, līdz tā ir droši nostiprināta.

Nepieskarieties šļirces galam vai adatas apakšdaļai, lai izvairītos no mikrobiem un inficēšanās riska.

Bīdīet un pagriežiet

**9. solis**

Lēnām velkot atpakaļ virzuli, ievielciet šļircē no 6,2 līdz 6,8 ml gaisa.

**10. solis**

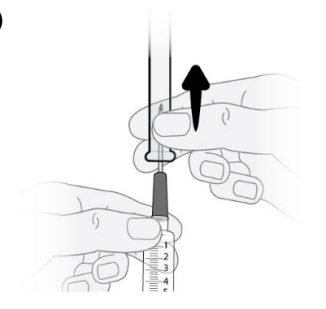
10a. Turiet šļirci vietā, kur tā ir savienota ar adatu.

10b. Satveriet pārneses adatas uzgali un uzmanīgi novelciet adatas uzgali taisni nost, prom no Jūsu ķermeņa.

10c. Novietojiet pārneses adatas uzgali uz tīras, līdzenas virsmas.

- **Neizmetiet** vāciņu. Pēc lietošanas jums būs atkārtoti jāuzliek vāciņš un jānoņem pārneses adata. Adatai ir jābūt sterīlai:
- **Nepieskarieties** adatai vai adatas galam.
- **Nenovietojiet** to uz virsmas pēc adatas uzgaļa noņemšanas.

10b)

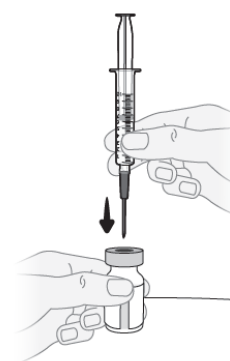


10c)

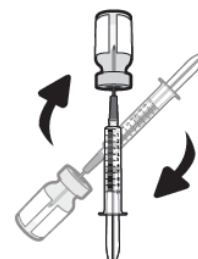
**11. solis**

Turiet flakonu vertikāli uz līdzenas virsmas un ievietojiet pārneses adatu cauri dezinficētā gumijas aizbāžņa centram.

Necaurduriet flakona gumijas aizbāžni vairāk nekā vienu reizi, lai nepieļautu noplūdi.

**12. solis**

Apgrīziet flakonu otrādi, turot pārneses adatu flakonā.



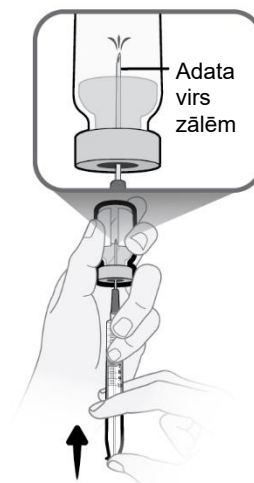
13. solis

13a. Pārliecinieties, ka pārneses adatas flakonā ir pavērsta uz augšu ar adatas galu virs zāļu šķīduma.

13b. Viegli bīdīet virzuli, lai injicētu visu gaisu no šļirces tukšajā vietā virs zāļu šķīduma flakonā.

13c. Turpiniet ar pirkstu spiest šļirces virzuli.

Neinjicējiet gaisu zāļu šķīdumā, jo tas var radīt gaisa burbuļus vai putas.



14. solis

Piepildiet šļirci šādā veidā:

14a. Ievietojiet pārneses adatas galu medicīniskajā šķīdumā flakona kakliņā (netālu no flakona vāciņa), vienlaikus stingri turot pirkstu uz šļirces virzuli. Pārliecinieties, vai adatas gals ir pilnībā iegremdēts šķīdumā.

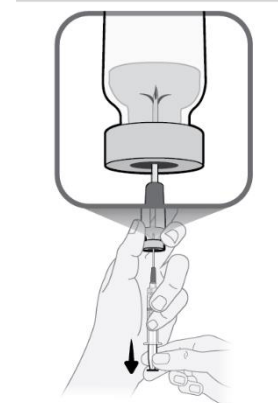
14b. Lai šļircē neveidotos putas un gaisa burbuļi, lēnām velciet atpakaļ virzuli, vienlaikus turot pārneses adatas galu šķīdumā.

Piepildiet šļirci ar visu flakona saturu.

14a)



14b)



15. solis

Ja ir lieli gaisa burbuļi, atbrīvojieties no tiem.

15a. Pārneses adatai ir jāpaliek flakonā, un jums ir jāpārbauda, vai šļircē nav lieli gaisa burbuļi.

15b. Viegli piesitiet ar pirkstu galiem pa šļirces cilindru, līdz gaisa burbuļi paceļas šļirces augšpusē; šādi varat izvadīt lielus gaisa burbuļus.

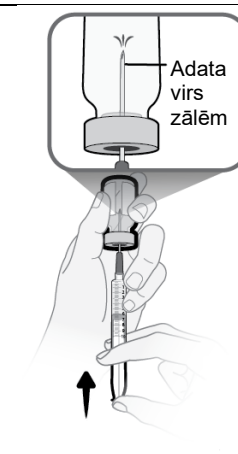
15c. Virziet pārneses adatas galu virs zāļu šķīduma un lēnām spiediet virzuli uz augšu, lai izspiestu gaisa burbuļus no šļirces.

15d. Lai no flakona izvadītu atlikušo zāļu šķīdumu, pārneses adatas uzgalis vēlreiz ir jāievieto zāļu šķīdumā un uzmanīgi jāvelk virzulis atpakaļ, līdz viss flakona saturs ir šļircē.

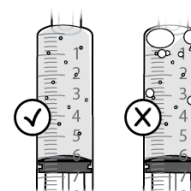
15e. Atkārtojiet iepriekš minētās darbības, līdz esat atbrīvojies no lieliem gaisa burbuļiem.

Ja nevarat izvadīt visu šķidrumu no flakona, pagrieziet flakonu stāvus, lai sasniegtu atlikušo daudzumu.

15c)



15e)



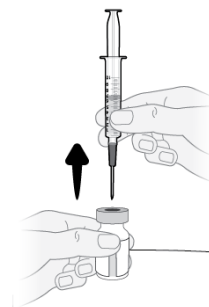
16. solis

16a. Pagrieziet flakonu stāvus un izņemiet šļirci un pārneses adatu no flakona.

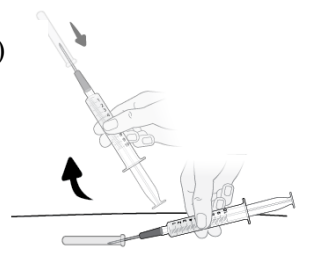
16b. Ar vienu roku iebīdīet pārneses adatu vāciņā, pēc tam pavelciet uz augšu, lai nosegtu adatu.

16c. Kad pārneses adata ir nosegta, pagrieziet pārneses adatas uzgali uz šļirces, lai to pilnībā piestiprinātu.

16a)



16b)



16c)

**17. solis**

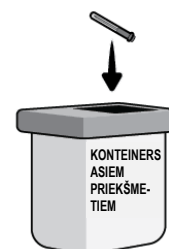
17a. Lai noņemtu pārneses adatu no šļirces, uzmanīgi pavelciet un pagrieziet to pulksteņrādītāja kustībai pretējā virzienā.

17b. Izmetiet (utilizējiet) adatu konteinerā asiem priekšmetiem.

17a)



17b)



Sagatavošana Vygart injicēšanai

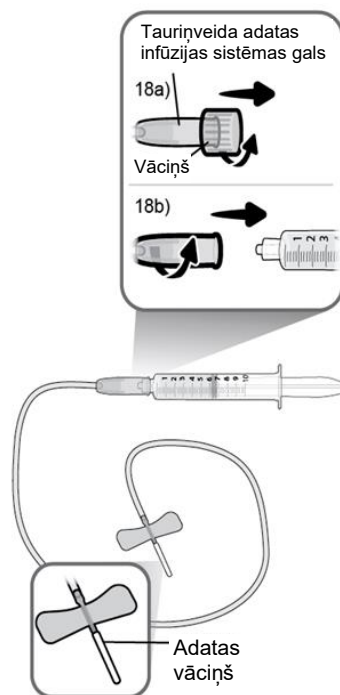
18. solis

18a. Noņemiet vāciņu no tauriņveida adatas infūzijas sistēmas gala.

18b. Lai nodrošinātu drošu savienojumu, uzmanīgi nospiediet un pagrieziet tauriņveida adatas infūzijas sistēmas galu uz šļirces pulksteņrādītāja virzienā.

Galīgajam šļirces izkārtojumam ir jāatbilst attēlā redzamajam (pa labi).

- **Nepieskarieties** šļirces galam.
- **Nenoņemiet** adatas uzgali.

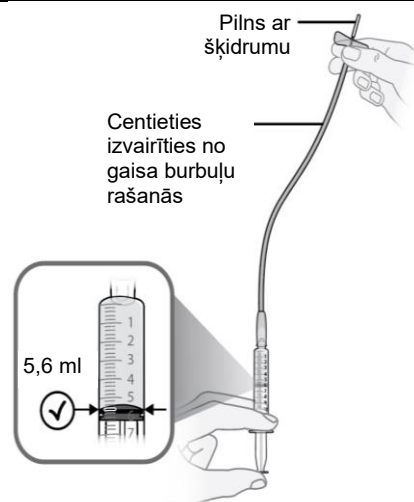


19. solis

19a. Uzpildiet tauriņveida infūzijas komplekta caurulīti, viegli nospiežot šļirces virzuli, līdz virzulis ir pie 5,6 ml atzīmes. Adata galā jābūt redzamam šķidrumam.

19b. Novietojiet šļirci ar pievienoto tauriņveida adatas infūzijas sistēmu uz tīras un līdzenas virsmas.

Piepildot caurulīti, **nenoslaukiet** no infūzijas sistēmas izvadīto zāļu šķidruma pārpalikumu.



20. solis

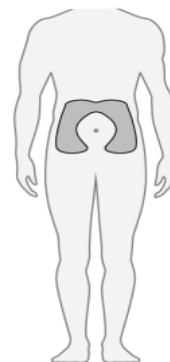
Izvēlieties injekcijas vietu

- uz vēdera, kas atrodas vismaz 5 cm attālumā no nabas

Lai mazinātu diskomfortu, katru reizi izvēlieties jaunu injekcijas vietu (mainiet injekcijas vietas).

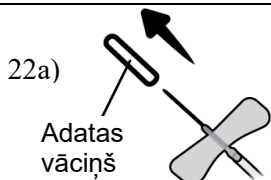
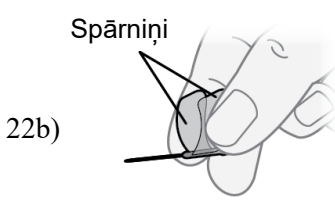
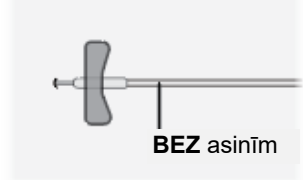
Piezīme.

Neinjicējiet vietās, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumiem, jutīga, cieta, vai vietās, kur ir dzimumzīmes vai rētas.



21. solis Dezinficējiet injekcijas vietu ar jaunu spirta tamponu. Veiciet aplūguma kustības un noslaukiet no iekšpuses uz ārpusi. Ļaujiet dabiski nožūt vismaz 30 sekundes. Pēc dezinfekcijas nepieskarieties injekcijas vietai.	
--	--

Vyvgart injicēšana

22. solis 22a. Noņemiet adatas vāciņu no tauriņveida adatas infūzijas sistēmas. 22b. Infūzijas komplekta spārniem jābūt uzlocītiem uz augšu, un turiet spārnus starp īkšķi un rādītājpirkstu; adatai ir jābūt zem spārniem. Piezīme. Pirms adatas ievietošanas ādā pārbaudiet, vai tā nekam nav pieskārusies, lai nepieļautu infekciju.	22a)  Adatas vāciņš 22b)  Spārniņi
23. solis Ar brīvo roku saspiediet ādas kroku netālu no dezinficētās injekcijas vietas un velciet to uz augšu. Satveriet pietiekami daudz ādas, lai izveidotu “telti” adatas ievietošanai. Neturiet ādu pārāk cieši, lai nepieļautu zilumu rašanos.	
24. solis Ieduriet adatu saspīestās ādas zonas vidū aptuveni 45 grādu leņķī. Piezīme. Adatai vienmērīgi jāieduras ādā. Ja jūtat pretestību, varat nedaudz atvilkt adatu.	
25. solis Pārbaudiet infūzijas komplektu. Pārliecinieties, ka nav asiņu. Svarīgi! Ja redzat asinis, nedaudz atvelciet adatu, neizvelkot to no ādas.	 BEZ asinīm

26. solis

Injicējiet, vienmērīgi spiežot šļirces virzuli, līdz šļircē vairs nav zāļu. Tas atbilst ieteicamās 5,6 ml devas injekcijai. Injicēšana parasti ilgst no 30 līdz 90 sekundēm.

Piezīme.

- Ja jūtat diskomfortu vai ja nedaudz zāļu ieplūst atpakaļ infūzijas caurulītē, varat injicēt lēnāk.
- Infūzijas caurulītē joprojām būs palicis šķidrums, kas nebūs injicēts. Tas ir normāli, un atlikušās zāles var izmest.

27. solis

27a. Kad viss šķidrums ir injicēts, izvelciet adatu no ādas.

27b. Pārklājiet injekcijas vietu ar sterilu pārsēju, piemēram, ar adhezīvo pārsēju.

Piezīme.

Ja pēc adatas izņemšanas paliek neliels asins piliens, **neuztraucieties**. Tas var notikt, ja izņemšanas laikā adata traumē ādu. Notīriet asinis ar sterilu marles gabalu un viegli piespiediet. Asiņošanai jābeidzas. Uzklājiet sterilu pārsēju, lai pārklātu vietu.

Vyvgart utilizācija**28. solis**

Izmetiet (utilizējiet) tauriņveida adatas infūzijas sistēmu (kopā ar pievienoto adatu un šļirci) un flakonu konteinerā asiem priekšmetiem.

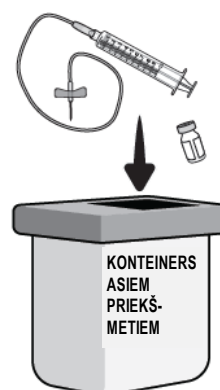
Ja jums **nav** konteineru asiem priekšmetiem, varat izmantot sadzīves tvertni, ja:

- tā ir izgatavota no izturīgas plastmasas;
- to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, un no tā neizbirst asie priekšmeti;
- tā ir novietota stāvus un ir stabila;
- tā ir noturīga pret noplūdi;
- tā ir atbilstoši marķēta ar brīdinājumu, ka konteinerā atrodas bīstamie atkritumi.

Pilno tvertni utilizējiet saskaņā ar veselības aprūpes speciālista vai farmaceita norādījumiem.

Piezīme.

Vienmēr uzglabāt konteineru asiem priekšmetiem bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē efgartigimodum alfa

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Vyvgart un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vyvgart lietošanas
3. Kā lietot Vyvgart
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vyvgart
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vyvgart un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Vyvgart

Vyvgart satur aktīvo vielu alfa efgartigimodu. Alfa efgartigimods organismā piesaistās olbaltumvielai, ko sauc par neonatālo Fc receptoru (FcRc) un bloķē to. Bloķējot FcRc, alfa efgartigimods samazina imūnglobulīna G (IgG) klases autoantivielu līmeni, kas ir imūnsistēmas izstrādātas olbaltumvielas, kuras kļūdaini vēršas pret paša organisma daļām.

Kādam nolūkam Vyvgart lieto

Vyvgart kopā ar standarta ārstēšanu lieto, lai ārstētu pieaugušos ar ģeneralizētu *Myasthenia gravis* (gMG) – autoimūnu slimību, kas izraisa muskuļu vājumu. gMG var skart daudzas muskuļu grupas visā ķermenī. Slimība var izraisīt arī elpas trūkumu, izteiktu nogurumu un apgrūtinātu rīšanu.

Pacientiem ar gMG IgG klases autoantivielas “uzbrūk” uz nervu virsmas izvietotām olbaltumvielām, ko sauc par acetilholīna receptoriem, un bojā tās. Šī bojājuma dēļ nervi nespēj izraisīt tik labu muskuļu saraušanos kā parasti, izraisot muskuļu vājumu un apgrūtinot kustības. Piesaistoties FcRn olbaltumvielai un samazinot autoantivielu līmeni, Vyvgart var uzlabot muskuļu spēju sarauties un samazina slimības simptomus un to ietekmi uz ikdienas aktivitātēm.

Vyvgart lieto arī, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku iekaisīgu demielinizējošu polineiopātiju (CIDP), kas ir autoimūnas slimības forma. CIDP izraisa muskuļu vājumu un/vai nejutīgumu galvenokārt kājās un rokās. Vyvgart var aizsargāt nervus no uzbrukumiem un samazināt slimības simptomus un to ietekmi uz ikdienas aktivitātēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Vyvgart lietošanas

Nelietojiet Vyvgart šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alfa efgartigimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vyvgart lietošanas konsultējieties ar ārstu.

V klases slimība pēc MGFA klasifikācijas

Ārsts var Jums neizrakstīt šīs zāles, ja gMG izraisīta muskuļu vājuma dēļ esat pieslēgts ventilācijas ierīcei (miastēniskā krīze).

Infekcijas

Ārstēšana ar Vyvgart var samazināt Jūsu dabiskās pretošanās spējas infekcijām. Tāpēc pirms Vyvgart lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda infekcija.

Ar injekcijām saistītas reakcijas un alerģiskas reakcijas

Vyvgart satur olbaltumvielu, kas dažiem cilvēkiem var izraisīt tādas reakcijas kā izsitumus vai niezi. Vyvgart var izraisīt anafilaktisku reakciju (smagu alerģisku reakciju). Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja infūzijas laikā vai pēc tās Jums rodas alerģiskas reakcijas pazīmes, piemēram, sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums, samaņas zuduma sajūta vai izsitumi uz ādas injekcijas laikā vai pēc tās.

Imunizācija (vakcinācija)

Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja esat saņēmis vakcīnu pēdējo 4 nedēļu laikā vai ja Jūs tuvākajā laikā plānojat vakcinēties.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo Vyvgart drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

Ārstējot 65 gadus vecus vai vecākus pacientus, īpaši piesardzības pasākumi nav nepieciešami.

Citas zāles un Vyvgart

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Vyvgart ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav sagaidāma.

Vyvgart satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) šļircē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Vyvgart satur polisorbātu

Šīs zāles satur 2,1 mg polisorbāta 80 katrā šļircē, kas ir līdzvērtīgi 0,4 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot Vyvgart

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājjiet ārstam vai farmaceitam.

Kādu Vyvgart devu Jūs saņemsiet un cik bieži to ievadīs

Generalizēta Myasthenia gravis

Ieteicamā deva ir 1 000 mg, ko ievada ciklos pa vienai injekcijai nedēļā 4 nedēļu laikā. Ārsts noteiks, kad nepieciešami nākamie ārstēšanas cikli.

Ja Jūs jau saņemat intravenozu Vyvgart terapiju un vēlaties pāriet uz Vyvgart subkutānām injekcijām, nākamā ārstēšanas cikla sākumā Jums jāsaņem subkutāna injekcija intravenozas infūzijas vietā.

Hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija

Ieteicamā deva ir 1000 mg, viena injekcija nedēļā. Atkarībā no tā, kā Jūs reaģējat uz ārstēšanu, ārsts to var mainīt uz 1 injekciju ik pēc 2 nedēļām.

Vyvgart injicēšana

Vyvgart ievada zemādas injekcijas veidā (*subkutāni*). Pēc nepieciešamās apmācības Jums un Jūsu ārstam ir jānosaka, vai Jūs vai Jūsu aprūpētājs drīkst injicēt Vyvgart. Pirmā injicēšana sev jāveic Jūsu veselības aprūpes sniedzēja klātbūtnē. Ir ļoti svarīgi nemēģināt injicēt Vyvgart, pirms veselības aprūpes speciālists Jūs ir apmācījis.

Ja Jūs vai Jūsu aprūpētājs injicē Vyvgart, Jums vai Jūsu aprūpētājam rūpīgi jāizlasa un jāievēro ievadīšanas instrukcijas šīs instrukcijas beigās (skatīt “**Svarīgi lietošanas norādījumi**”). Ja Jums rodas jautājumi par injekcijas veikšanu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat lietojis Vyvgart vairāk nekā noteikts

Pateicoties tam, ka Vyvgart ir vienreizlietojamā pilnšļircē, maz ticams, ka ievadīsiet vairāk, kā paredzēts. Tomēr, ja Jūs uztraucaties, lūdzu, konsultējaties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis devu vai ierasties uz apmeklējumu, lai saņemtu Vyvgart

Sekojiet, kad jāievada nākamā deva. Ir svarīgi lietot Vyvgart tieši tā, kā noteicis ārsts.

- Ja pēc aizmirstās devas ir pagājušas trīs dienas, lietojiet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet ar parasto devu lietošanas shēmu.
- Ja esat izlaidis devu vairāk nekā trīs dienas, jautāriet ārstam, kad lietot nākamo devu.
- Ja esat aizmirsis ierasties uz apmeklējumu, lūdzu, nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai saņemtu norādījumus.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Vyvgart

Vyvgart lietošanas īslaicīga vai pilnīga pārtraukšana var izraisīt simptomu atjaunošanos. Pirms Vyvgart lietošanas pārtraukšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts var vēlēt Jūs arī rūpīgāk uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros Vyvgart lietošanas riskus un ieguvumus.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt tālāk norādīto:

Nopietnas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas) pazīmes, piemēram, sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtinā rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums, sāpīga zuduma sajūta vai izsitumi uz ādas injekcijas laikā vai pēc tās.

Ja Jūs neesat pārliecināts, kādas ir turpmāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam, lai Jums tās izskaidro.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcijas;
- reakcijas injekcijas vietā, kas var ietvert apsārtumu, niezi, sāpes. Šīs reakcijas injekcijas vietā parasti ir vieglas vai vidēji smagas un parasti rodas vienas dienas laikā pēc injekcijas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vai dedzināšanas sajūta urinācijas laikā, kas var būt urīnceļu infekcijas pazīme;
- plaušu gaisa ceļu iekaisums (bronhīts);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- slikta dūša.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās
 - sejas, lūpu, rīkles vai mēles pietūkums, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, elpas trūkums;
 - bāla āda, vājš un ātrs pulss vai samaņas zuduma sajūta;
 - pēkšņi izsitumi, nieze vai nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Vyvgart

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Jūs varat uzglabāt neatvērtu pilnšļirci arī oriģinālajā kastītē istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu laika periodu līdz 1 mēnesim. Izmetiet to, ja tā nav izlietota 1 mēneša laikā vai līdz derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kurš periods beidzas pirmais.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vyvgart satur

- Aktīvā viela ir alfa efgartigimods. Katra pilnšļirce satur 1 000 mg alfa efgartigimoda 5,0 ml tilpumā. Katrs ml satur 200 mg alfa efgartigimoda.
- Citas sastāvdaļas ir: rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), L-arginīna hidrohlorīds, L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 80 (E433), nātrijs hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām. Skatīt 2. sadaļu “Vyvgart satur nātriju”.

Vyvgart ārējais izskats un iepakojums

Vyvgart ir lietošanai gatavs, viegli dzeltenīgs, dzidrs vai nedaudz duļķains šķīdums, kas tiek piegādāts kā šķīdums subkutānai injekcijai pilnšļircē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Svarīgi lietošanas norādījumi

Vyvgart 1 000 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

efgartigimodum alfa

Subkutānai lietošanai

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pirms Vyvgart injicēšanas noteikti izlasiet un saprotiet šos lietošanas norādījumus.

Jūsu veselības aprūpes speciālists Jūs apmācīs, kā injicēt Vyvgart, ja jūs vai jūsu aprūpētājs vēlas ievadīt Vyvgart. Pirms pirmās lietošanas reizes jūsu veselības aprūpes speciālistam jums vai jūsu aprūpētājam jāparāda, kā pareizi sagatavot un injicēt Vyvgart. Tiek uzskatīts, ka ir nepieciešams demonstrēt pareizu patstāvīgu zāļu ievadīšanu veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Ir svarīgi nemēģināt injicēt zāles, kamēr neesat apmācīti un jūs vai jūsu aprūpētājs nav pārliecināts, ka saprot, kā lietot Vyvgart. Jautājiet savam veselības aprūpes speciālistam, ja jums rodas jautājumi.

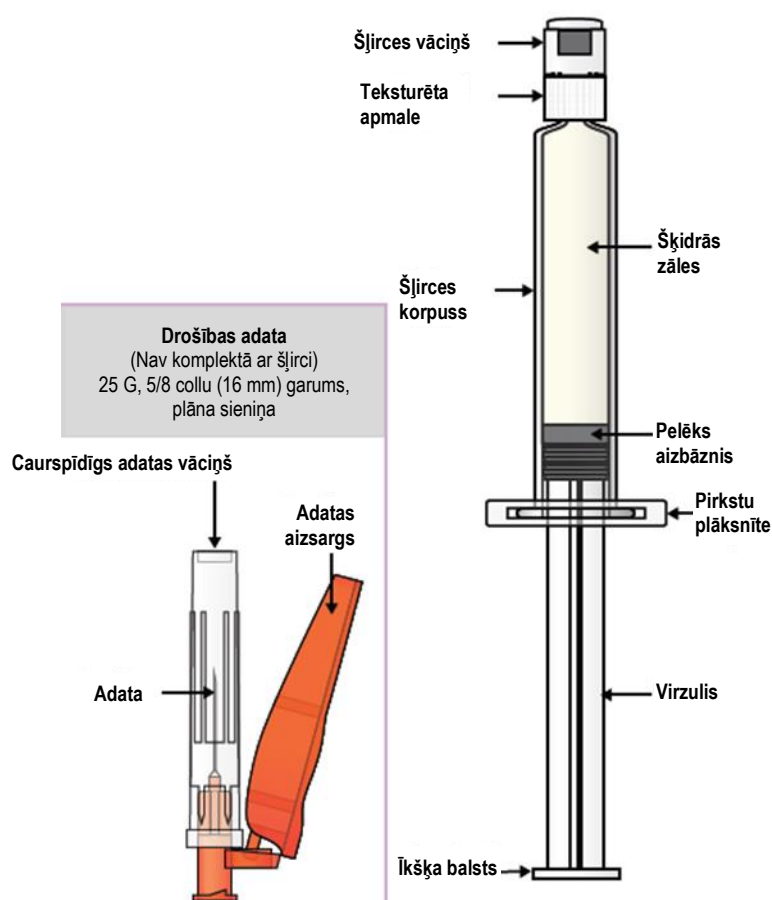
Svarīga informācija, kas jums ir jāzina pirms Vyvgart subkutānas injicēšanas

- **Tikai subkutānai lietošanai.**
- Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai, un to nedrīkst lietot atkārtoti.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir uzglabāta istabas temperatūrā ilgāk par 1 mēnesi.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja tā ir ieplaisājusi, salūzusi, bojāta vai ja tai nav vāciņa. Informējiet aptieku un atgrieziet šīs bojātās pilnšļirces aptiekā.
- **Nelietojiet** pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai satur daļiņas. Zālēm jābūt caurspīdīgām līdz gaiši dzeltenām. Tās var būt viegli duļķainas.
- **Nekratiet** pilnšļirci.

Vyvgart pilnšļirces uzglabāšana

- Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).
- **Nesasaldēt.**
- Pēc izņemšanas no ledusskapja Jūs varat uzglabāt neatvērtu pilnšļirci arī oriģinālajā iepakojumā istabas temperatūrā līdz 30 °C vienu laika periodu līdz 1 mēnesim. Izmetiet to, ja tā nav izlietota 1 mēneša laikā vai līdz derīguma termiņa beigām atkarībā no tā, kurš periods beidzas pirmais.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Pilnšļirces daļas



Piederumu sagatavošana un pārbaude

1. Kastītes izņemšana no ledusskapja

1.1. Izņemiet pilnšļirces kastīti no ledusskapja.

1.2. Izņemiet 1 pilnšļirci no kastītes un ievietojiet atlikušās pilnšļirces atpakaļ ledusskapī vēlākai lietošanai.

1.3. Izņemiet pilnšļirci no paplātes.

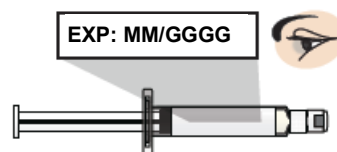
2. Pilnšļirces pārbaude pirms lietošanas

2.1. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces.

Nelietojiet pilnšļirci, ja ir beidzies derīguma termiņš.

2.2. Pārbaudiet pilnšļirces un pilnšļirces vāciņa stāvokli.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir ieplaisājusi, salūzusi, bojāta vai ja tai nav vāciņa.



2.3. Pārbaudiet zāļu ārējo izskatu pilnšļircē. Zālēm jābūt caurspīdīgā līdz gaiši dzeltenā krāsā. Tās var būt viegli duļķainas.

Nelietojiet pilnšļirci, ja zāles ir mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Sagatavošanās injekcijas veikšanai

3. Ļaujiet pilnšļirci sasilt līdz istabas temperatūrai

Novietojiet pilnšļirci uz tīras, līdzenas virsmas un ļaujiet tai nostāvēties vismaz 30 minūtes, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai.

Nemēģiniet sasildīt pilnšļirci citā veidā.
Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir uzglabāta istabas temperatūrā ilgāk par 1 mēnesi.



4. Piederumu sagatavošana un roku mazgāšana

4.1. Sagatavojiet šādus piederumus, kas **neietilpst** pilnšļirces komplektā.

• Drošības adata



• Spirta salvete



• Kontainers asiem priekšmetiem



• Sterila marle un/vai plāksteris (pēc nepieciešamības)

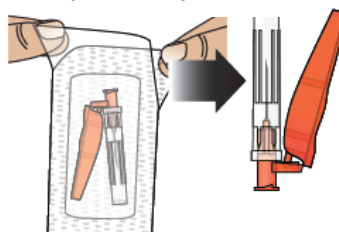


4.2. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

5. Nolauziet pilnšļirces vāciņu un pievienojiet adatu

5.1. Uzmanīgi atveriet adatas iepakojumu, izņemiet adatu. Izmetiet iepakojumu sadzīves atkritumus.

Noplēsiēt un noņēmiēt

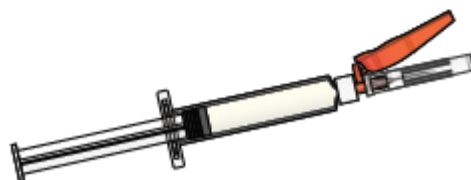
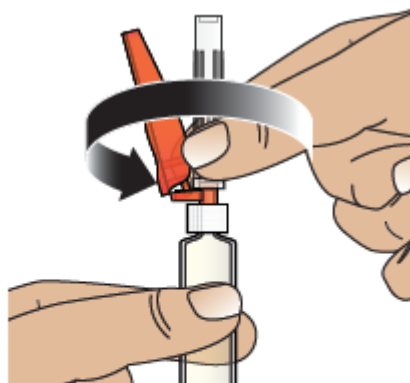
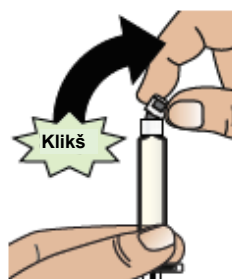


5.2. Nolieciet pilnšļirces vāciņu uz vienu pusi, lai to nolauztu un noņemtu no pilnšļirces. Izmetiet šļirces vāciņu sadzīves atkritumos un novietojiet pilnšļirci uz tīras un līdzenas virsmas.

Nepieskarieties pilnšļirces galam pēc vāciņa noņemšanas.

5.3. Turiet pilnšļirci vienā rokā un pievienojiet pilnšļircei adatu, uzskrūvējot to (pulksteņrādītāju kustības virzienā/pa labi), līdz sajūtat pretestību.

Tagad adata ir pievienota pilnšļircei.



6. Injekcijas vietas izvēle vēdera rajonā un tās notīrīšana

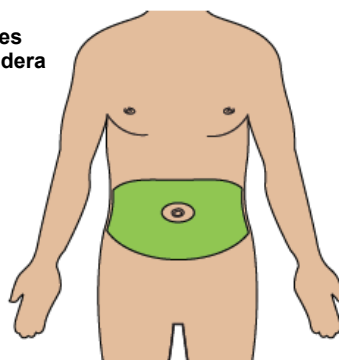
6.1. Izvēlieties injekcijas vietu uz vēdera (vēdera rajonā) vismaz 5 cm attālumā no nabas. Katru injekciju veiciet citā injekcijas vietā.

Neinjicējiet ādā, kas ir kairināta, apsārtusi, ar asinsizplūdumiem, inficēta vai ar rētām. **Neinjicējiet** vēnā. Pilnšļirce paredzēta tikai injekcijai (zem ādas).

6.2. Notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt.

Nepūti uz injekcijas vietas un **nepieskarieties** tai pēc notīrīšanas.

Izvēlieties
vietu vēdera
rajonā



Vyvgart injicēšana

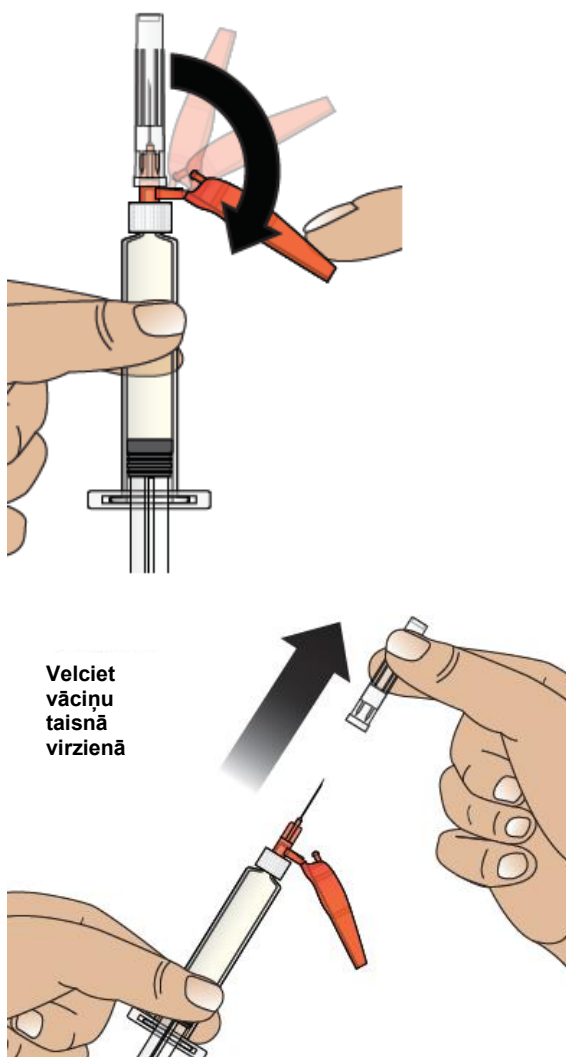
7. Adata aizsarga atvilkšana un adata vāciņa noņemšana

7.1. Pavelciet atpakaļ adata aizsargu.

Piezīme. Adata aizsargs tiks izmantots pēc injekcijas, lai nosegtu adatu un pasargātu no adata dūriena radītiem ievainojumiem.

7.2. Turiet pilnšļirces korpusu un noņemiet caurspīdīgo adata vāciņu, velkot to taisnā virzienā prom no adata.
Izmetiet adata vāciņu sadzīves atkritumos.

Nelieciet adata vāciņu atpakaļ uz adata.



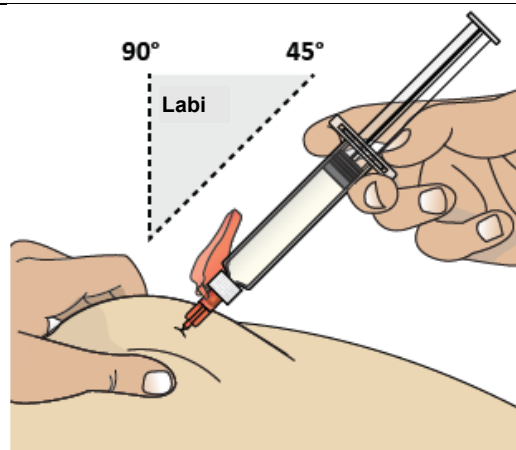
8. Injekcijas veikšana

8.1. Saspiediet notīrīto injekcijas vietu.

Kamēr āda ir saspiesta, ieduriet adatu saspiestajā ādā 45-90 grādu leņķī.

Pēc tam atlaidiet saspiesto ādas kroku.

Nesaspiediet ādu pārāk cieši, jo tas var izraisīt asinsizplūdumus.

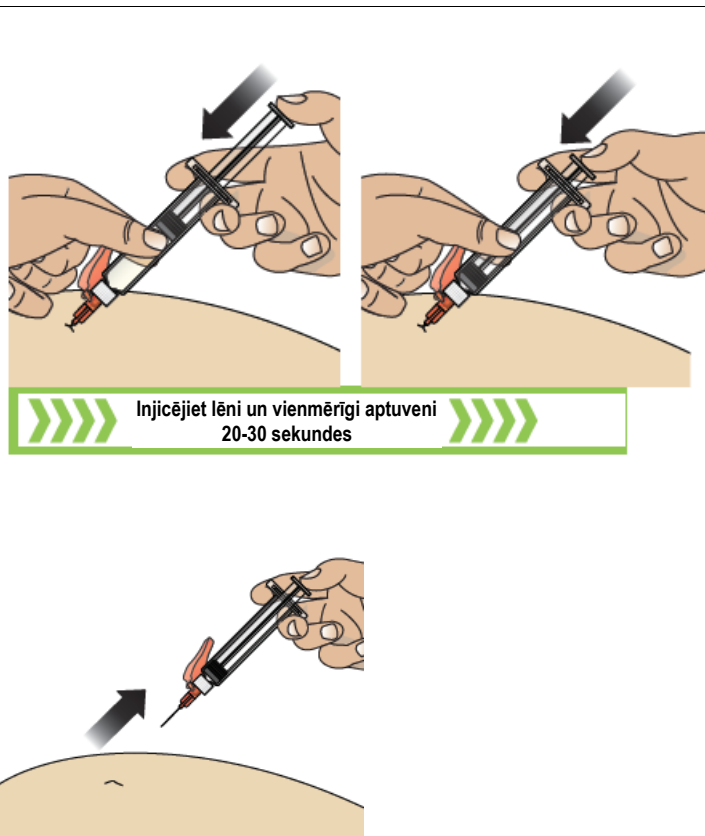


8.2. Lai injicētu zāles, lēnām nospiediet virzuli līdz galam, līdz tas apstājas. Visu zāļu injicēšana aizņems aptuveni 20-30 sekundes. Spiežot virzuli uz leju, Jūs sajūtīsiet pretestību. Diskomforta gadījumā injicējiet lēnāk.

Injekciju drīkst veikt ar nelielu pauzi vai tās laikā mainīt šļirces satvērienu.

Nemēģiniet virzuli spiest uz leju strauji, jo tā virzuli ir vēl grūtāk nospiegt.

8.3. Pēc visu šķidro zāļu injicēšanas izņemiet adatu no ādas, velkot šļirci taisnā veidā ārā no ādas un nemainot tās noliekuma leņķi.



Izlietotās šļirces likvidēšana

9. Adata nosegšana un izlietotās šļirces izmešana

9.1. Uzmanīgi uzspiediet adatas aizsargu pāri adatai, līdz tas nofiksējas un nosedz adatu. Tas palīdz novērst adatas radītus ievainojumus.

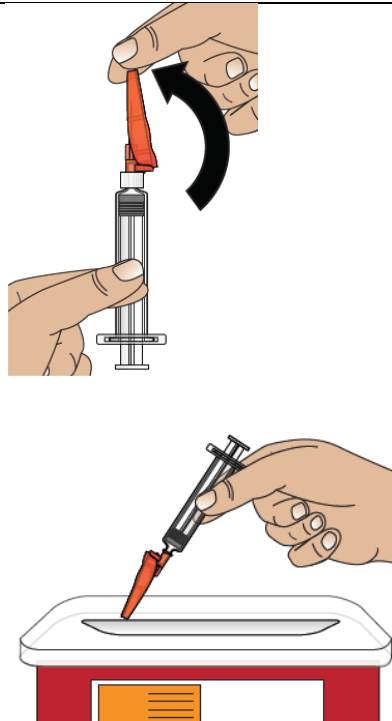
Nelieciet atpakaļ adatas vāciņu; adatas nosegšanai izmantojiet tikai adatas aizsargu.

9.2. Tūlīt pēc lietošanas izmetiet izlietoto šļirci ar pievienoto adatu asiem priekšmetiem paredzētajā konteinerā.

Neizmetiet atdalītas adatas un šļirces sadzīves atkritumos.

Ja jums **nav** asiem priekšmetiem paredzēta konteinerā, varat izmantot sadzīves atkritumiem paredzētu konteineru, ja:

- tas ir izgatavots no izturīgas plastmasas;
- to var aizvērt ar cieši pieguļošu, necaurduramu vāku, un no tā nebirst ārā asie priekšmeti;
- tas ir vertikāls un stabils;
- tas ir noturīgs pret noplūdi;



tas ir atbilstoši marķēts ar brīdinājumu, ka konteinerā atrodas bīstami atkritumi. Pilno konteineru likvidējiet saskaņā ar ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.	
10. Injekcijas vietas apstrāde Ja injekcijas vietā ir nedaudz asiņu vai šķidruma, piespiediet injekcijas vietai marli, līdz asiņošana apstājas. Ja nepieciešams, varat uzlikt nelielu adhezīvu plāksteri.	