

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml).

Efgartigimod alfa jest fragmentem Fc pochodzącym z ludzkiej rekombinowanej immunoglobuliny G1 (IgG1) wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza / Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 67,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)

Bezbarwny do lekko żółtego, przezroczysty do lekko opalizującego, o pH 6,7.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Efgartigimod alfa musi być podawany przez pracownika służby zdrowia i pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 10 mg/kg w postaci 1-godzinnej wlewu dożylnego podawanego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta (patrz punkt 5.1).

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni od rozpoczęcia poprzedniego cyklu leczenia.

U pacjentów o masie ciała 120 kg lub większej zalecana dawka wynosi 1 200 mg (3 fiołki) na wlew (patrz punkt 6.6).

Pominięta dawka

Jeśli zaplanowany wlew nie jest możliwy, leczenie można podać do 3 dni przed zaplanowaną datą lub do 3 dni po niej. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia. Jeżeli konieczne jest opóźnienie podania dawki o więcej niż 3 dni, nie należy podawać dawki, aby zapewnić zachowanie co najmniej 3 dniowego odstępu między dwoma kolejnymi dawkami.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u takich pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efgartigimodu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, jak opisano w punkcie 6.6.

Ten produkt leczniczy należy podawać przez 1 godzinę. Przed podaniem efgartigimodu alfa należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na infuzję i reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać albo zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym (patrz punkt 4.4).

Podawanie

- Przed podaniem sprawdzić wzrokowo roztwór pod kątem obecności cząstek stałych.
- Podać poprzez wlew łącznie 125 ml rozcieńzonego produktu leczniczego w ciągu 1 godziny, z użyciem filtra 0,2 µm. Podać cały roztwór, na końcu przepłukując linię roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Produkt leczniczy Vyvgart należy podawać niezwłocznie po rozcieńczeniu, a wlew rozcieńzonego roztworu należy zakończyć w ciągu 4 godzin od rozcieńczenia.
- Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania przez 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C. Z punktu widzenia mikrobiologii produkt należy niezwłocznie zużyć, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik. Nie zamrażać. Przed podaniem rozcieńczony produkt leczniczy powinien osiągnąć temperaturę pokojową. Wlew należy zakończyć w ciągu 4 godzin od wyjęcia z lodówki. Rozcieńzonego produktu leczniczego nie należy podgrzewać w żaden inny sposób niż poprzez odczekanie, aż osiągnie temperaturę otoczenia.

- W razie wystąpienia reakcji na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać albo zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym (patrz punkt 4.4).
- Nie należy wstrzykiwać do portów bocznych infuzji ani mieszać z produktem Vyvgart innych produktów leczniczych.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z klasą V według klasyfikacji Miastenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Nie badano stosowania leczenia efgartigimodem alfa u pacjentów z klasą V MGFA (tj. z przełomem miastenicznym), zdefiniowaną jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia leczenia uznaną metodą terapii przełomu MG i efgartigimodem alfa oraz ich potencjalne interakcje (patrz punkt 4.5).

Zakażenia

Efgartigimod alfa powoduje przemijające zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, dlatego ryzyko zakażeń może się zwiększyć (patrz punkty 4.8 i 5.1). Najczęstszymi zakażeniami obserwowanymi w badaniach klinicznych były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem leczniczym Vyvgart należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia.

Reakcje na infuzję i reakcje nadwrażliwości

Mogą wystąpić reakcje na infuzję, takie jak wysypka lub świąd. W badaniu klinicznym nasilenie reakcji na infuzję było łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania leczenia. Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania i przez 1 godzinę po jego zakończeniu pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na infuzję. W razie wystąpienia reakcji, w zależności od jej nasilenia, wlew należy spowolnić, przerwać lub zaprzestać leczenia, i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Po ustąpieniu, podawanie można ostrożnie wznowić w zależności od oceny klinicznej.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej. W razie podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Vyvgart i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych oraz nakazać, aby w razie ich wystąpienia niezwłocznie zgłosili się po pomoc medyczną.

Szczepienia

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz odpowiedź na stosowanie tych szczepionek podczas leczenia efgartigimodem alfa nie są znane. W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa. Inne szczepionki można w razie potrzeby podać w dowolnym momencie leczenia efgartigimodem alfa.

Immunogenność

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 25/165 (15%) pacjentów z gMG. Wywołane leczeniem przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 17/83 (21%) pacjentów. U 3 z tych 17 pacjentów wywołane leczeniem przeciwciała przeciwko lekowi (anti-drug antibodies, ADA) utrzymywały się do końca badania. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 6/83 (7%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Vyvgart, w tym u 3 pacjentów z utrzymującymi się przeciwciałami ADA wywołanymi leczeniem. Ponowne leczenie nie spowodowało zwiększenia częstości występowania ani miana przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa.

Nie stwierdzono wyraźnego wpływu przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo, ani na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Terapie immunosupresyjne i antycholinesterazowe

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 67,2 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 3,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Ten produkt leczniczy będzie następnie przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sód (patrz punkt 6.6), co należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do całkowitego dziennego spożycia sodu przez pacjenta ze wszystkich źródeł.

Polisorbaty

Ten produkt leczniczy zawiera 4,1 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada stężeniu 0,2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Efgartigimod alfa może zmniejszać stężenia związków wiążących się z ludzkim noworodkowym receptorem Fc (neonatal Fc Receptor, FcRn), tj. produktów immunoglobulinowych, przeciwciał monoklonalnych lub pochodnych przeciwciał zawierających ludzką domenę Fc podklasy IgG. Jeśli to możliwe, zaleca się odroczenie rozpoczęcia leczenia tymi produktami do 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki w danym cyklu leczenia produktem Vyvgart. W ramach środków ostrożności, pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyvgart podczas leczenia tymi produktami należy ściśle monitorować pod kątem zamierzonej skuteczności odpowiedzi na te produkty.

Wymiana osocza, immunoabsorpcja i plazmafereza mogą zmniejszać stężenie efgartigimodu alfa w krążeniu.

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Potencjalne interakcje ze szczepionkami badano w modelu nieklinicznym, stosując jako antygen hemocyjaninę skałoczepa (KLH). Cotygodniowe podawanie 100 mg/kg małpom nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na immunizację KLH.

W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie takimi szczepionkami, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania efgartigimodu alfa w okresie ciąży nie są dostępne. Wiadomo, że przeciwciała, w tym terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, są aktywnie transportowane przez łożysko (po 30 tygodniach ciąży) poprzez wiązanie z FcRn.

Efgartigimod alfa może być przenoszony z matki na rozwijający się płód. Ponieważ oczekuje się, że efgartigimod alfa zmniejszy poziom przeciwciał matczynych, a także będzie hamował przenoszenie przeciwciał matczynych do płodu, przewiduje się zmniejszenie biernej ochrony noworodka. W związku z tym należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści podawania żywych / żywych atenuowanych szczepionek niemowlętom narażonym na działanie efgartigimodu alfa *in utero* (patrz punkt 4.4).

Leczenie kobiet w ciąży produktem leczniczym Vyvgart należy rozważać tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących obecności efgartigimodu alfa w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania efgartigimodu alfa do mleka, dlatego nie można wykluczyć jego przenikania do mleka kobiecego. Wiadomo, że matczyne przeciwciała IgG są obecne w mleku ludzkim. Leczenie kobiet karmiących piersią efgartigimodem alfa należy rozważać tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Płodność

Dane dotyczące wpływu efgartigimodu alfa na płodność u ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu efgartigimodu alfa na parametry płodności samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Vyvgart nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (odpowiednio: 10,7% i 9,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Vyvgart oceniono u 167 pacjentów z gMG w badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo.

Działania niepożądane wymieniono w tabeli 1 według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^a	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^a	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*	Ból głowy związany z zabiegiem	Często

* Patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych”

^a Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, przy czym najczęściej zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych (10,7% [n = 9] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo) oraz infekcje dróg moczowych (9,5% [n = 8] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo). Zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego u pacjentów, którzy otrzymywali efgartigimod alfa ($\leq$ stopnia 2, zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events). Ogólnie, zakażenia związane z leczeniem zgłoszono u 46,4% (n = 39) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i 37,3% (n = 31) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zakażenia wynosiła 6 tygodni. Częstość występowania zakażeń nie wzrastała wraz z kolejnymi cyklami leczenia. Z powodu zakażenia leczenie przzerwano lub czasowo wstrzymano u mniej niż 2% pacjentów.

Ból głowy związany z zabiegiem

Ból głowy związany z zabiegiem zgłoszono u 4,8% pacjentów leczonych efgartigimodem alfa i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ból głowy związany z zabiegiem zgłaszano, gdy uznano, że ból głowy jest czasowo związany z wlewem dożylnym efgartigimodu alfa. Wszystkie przypadki bólu głowy były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które zgłoszono jako ciężkie (stopień 3).

Wszystkie inne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku bóli mięśniowych (stopień 3).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania efgartigimodu alfa. W razie przedawkowania nie oczekuje się, że mogące wystąpić działania niepożądane będą różnić się od tych, które można zaobserwować przy zalecanej dawce. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efgartigimodu alfa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA58

Mechanizm działania

Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin.

Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przekazywanie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo u pacjentów z gMG, efgartigimod alfa podawany w zalecanej dawce i zgodnie z zalecanym schematem leczenia zmniejszał stężenie przeciwciał IgG i autoprzeciwciał AChR w surowicy (patrz punkt 4.2). Maksymalny średni procentowy spadek całkowitego stężenia przeciwciał IgG w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniósł 61% po upływie tygodnia od ostatniego wlewu w początkowym cyklu leczenia, a powrót do stężenia wyjściowego nastąpił 9 tygodni po ostatnim wlewie. Podobne efekty zaobserwowano również dla wszystkich podtypów przeciwciał IgG. Spadek stężenia autoprzeciwciał AChR miał podobny przebieg w czasie, przy czym maksymalny średni procentowy spadek wyniósł 58% po upływie tygodnia od ostatniego wlewu, a powrót do stężenia wyjściowego nastąpił 7 tygodni po ostatnim wlewie. Podobne zmiany zaobserwowano w drugim cyklu badania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność efgartigimodu alfa w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG) badano w 26-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (ARGX-113-1704).

W tym badaniu pacjenci musieli spełnić podczas badania przesiewowego wymienione poniżej główne kryteria:

- klasyfikacja kliniczna według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV;
- dodatni lub ujemny wynik testów serologicznych na przeciwciała przeciwko AChR;

- całkowity wynik MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5 ;
- przyjmowanie przed badaniem przesiewowym stałych dawek leków stosowanych w terapii MG, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE), steroidowego lub niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego (NSIST), w terapii skojarzonej lub monoterapii [z uwzględnieniem NSIST, ale bez ograniczenia do azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu];
- stężenie przeciwciał IgG wynoszące co najmniej 6 g/l.

Z badań zostali wykluczeni: pacjenci z gMG klasy V według MGFA; pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi klinicznej na PLEX; pacjenci leczeni PLEX, IVIg jeden miesiąc i przeciwciałami monoklonalnymi sześć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz pacjenci z aktywnym (ostрым lub przewlekłym) zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, seropozytywni pod względem wirusa zapalenia wątroby typu C oraz z rozpoznaniem AIDS.

Do badania włączono w sumie 167 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie efgartigimod alfa ($n = 84$) lub placebo ($n = 83$). Charakterystyka wyjściowa badanych grup była podobna, w tym pod względem mediany wieku w momencie rozpoznania [45 (19-81) lat], płci [większość stanowiły kobiety; 75% (efgartigimod alfa) oraz 66% (placebo)], rasy [większość pacjentów była rasy białej; 84,4%] i mediany czasu od rozpoznania [8,2 lat (efgartigimod alfa) oraz 6,9 lat (placebo)].

Większość pacjentów (77% w każdej grupie) uzyskała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko AChR (AChR-Ab), natomiast 23% pacjentów uzyskało wynik ujemny na obecność AChR-Ab.

Podczas badania ponad 80% pacjentów w każdej grupie otrzymywało inhibitory aChE, ponad 70% w każdej grupie badanej otrzymywało steroidy, a około 60% w każdej grupie badanej otrzymywało leki NSIST w stałych dawkach. W momencie włączenia do badania około 30% pacjentów w każdej grupie badanej nie przyjmowało wcześniej leków NSIST.

Mediana całkowitego wyniku w skali MG-ADL wyniosła 9,0 w obu grupach badanych, a mediana całkowitego wyniku w skali Miastenia gravis ilościowa (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) wyniosła, odpowiednio, 17 i 16 w grupie otrzymującej efgartigimod alfa i placebo.

Pacjenci byli leczeni efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. raz w tygodniu przez 4 tygodnie i otrzymali maksymalnie 3 cykle leczenia (patrz punkt 4.2).

Skuteczność efgartigimodu alfa mierzono za pomocą skali Miastenia rzekomoporażna-specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living, MG-ADL), która ocenia wpływ gMG na codzienne czynności. Całkowity wynik może wynosić od 0 do 24, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W tym badaniu za osobę z odpowiedzią w skali MG-ADL uznawano pacjenta z ≥ 2 -punktową redukcją całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja następowała nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Skuteczność efgartigimodu alfa mierzono również za pomocą łącznego wyniku w skali QMG. Jest to system oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W tym badaniu za osobę z odpowiedzią w skali QMG uznawano pacjenta z ≥ 3 -punktową redukcją całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja nastąpiła nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności było porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia (C1) między grupami badanymi w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi wśród pacjentów seropozytywnych AchR-Ab.

Tabela 2. Osoby z odpowiedzią w skalach MG-ADL i QMG podczas cyklu 1 w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Populacja	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Wartość P	Różnica efgartigimod alfa – placebo (95% CI)
MG-ADL	AchR-Ab seropozytywny	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AchR-Ab seropozytywny	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AchR-Ab = przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholino; MG-ADL = MG-działania życia codziennego; QMG = miastenia gravis ilościowa; mITT = modified intent-to-treat (zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem); n = liczba pacjentów, dla których zgłoszono spostrzeżenia; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy; CI = przedział ufności;

Regresja logistyczna stratyfikowana pod kątem statusu AchR-Ab (jeśli dotyczy), pochodzenia japońskiego / niejapońskiego i standardu opieki medycznej, z wyjściowymi wartościami w skali

MG-ADL / QMG jako współzmiennymi

Dokładna dwustronna wartość p

Analizy pokazują, że podczas drugiego cyklu leczenia odsetki osób z odpowiedzią w skali MG-ADL były podobne do występujących podczas pierwszego cyklu leczenia (patrz tabela 3).

Tabela 3. Osoby z odpowiedzią w skalach MG-ADL i QMG podczas cyklu 2. w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Populacja	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AchR-Ab seropozytywny	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AchR-Ab seropozytywny	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AchR-Ab = przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholino; MG-ADL = MG-działania życia codziennego; QMG = miastenia gravis ilościowa; mITT = modified intent-to-treat (zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem); n = liczba pacjentów, dla których zgłoszono spostrzeżenia; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy.

Zgodnie z danymi badawczymi początek odpowiedzi zaobserwowano w ciągu 2 tygodni od pierwszego wlewu u 37/44 (84%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w grupie z odpowiedzią w skali MG-ADL, seropozytywnych pod względem AchR-Ab.

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, najwcześniejszy możliwy czas do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 8 tygodni po początkowym wlewie w pierwszym cyklu leczenia. W całej populacji średni czas do drugiego cyklu leczenia w grupie leczonej efgartigimodem alfa podawanym dożylnie wynosił 13 tygodni (SD 5,5 tygodnia), a mediana czasu wynosiła 10 tygodni (8-26 tygodni) od początkowego wlewu w pierwszym cyklu leczenia. W otwartym badaniu kontynuacyjnym najwcześniejszy możliwy czas rozpoczęcia kolejnych cykli leczenia wynosił 7 tygodni.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, czas trwania poprawy klinicznej wynosił 5 tygodni u 5/44 (11%) pacjentów, 6-7 tygodni u 14/44 (32%) pacjentów, 8-11 tygodni u 10/44 (23%) pacjentów i 12 tygodni lub więcej u 15/44 (34%) pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji zdrowych ochotników i pacjentów objętość dystrybucji wynosi 18 l.

Metabolizm

Oczekuje się, że efgartigimod alfa będzie rozkładany przez enzymy proteolityczne na małe peptydy i aminokwasy.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania wynosi 80 do 120 godzin (3 do 5 dni). Określony na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji klirens wynosi 0,128 l/h. Masa cząsteczkowa efgartigimodu alfa wynosi około 54 kDa, co stanowi wartość graniczną filtrowania cząsteczek przez nerki.

Liniowość lub nieliniowość

Profil farmakokinetyczny efgartigimodu alfa jest liniowy, niezależnie od dawki lub czasu, a jego akumulacja jest pomijalna. Średnia geometryczna współczynnika akumulacji na podstawie obserwowanych stężeń maksymalnych wynosiła 1,12.

Populacje specjalne

Wiek, płeć, rasa i masa ciała

Wiek (19-78 lat), płeć i rasa nie miały wpływu na farmakokinetykę efgartigimodu alfa.

Analiza danych farmakokinetycznych populacji wykazała, że wpływ masy ciała na ekspozycję na efgartigimod alfa był ograniczony dla dawki 10 mg/kg u pacjentów o masie ciała do 120 kg, a także u pacjentów o masie ciała 120 kg i większej, którzy otrzymywali ograniczoną dawkę 1 200 mg/wlew. Nie stwierdzono wpływu masy ciała na stopień redukcji IgG. W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, 5 (3%) pacjentów ważyło ponad 120 kg. Mediana masy ciała pacjentów przyjmujących efgartigimod alfa w badaniu wyniosła 76,5 kg (min. 49; maks. 229).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Użycie markera czynności nerek – szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej [eGFR] – jako współzmiennej w analizie danych farmakokinetycznych populacji wykazało zmniejszony klirens, skutkujący ograniczonym zwiększeniem ekspozycji, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). Nie zaleca się specjalnego dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) i ciężkich zaburzeń czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na parametry farmakokinetyczne efgartigimodu alfa.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Użycie markerów czynności wątroby jako współzmiennych w analizie danych farmakokinetycznej populacji nie wykazało żadnego wpływu na farmakokinetykę efgartigimodu alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach dożylnie podawanie efgartigimodu alfa nie powodowało niepożądanego wpływu na płodność i ciążę ani nie obserwowano działania teratogennego do poziomów dawek odpowiadających 11-krotności (szczury) i 56-krotności (króliki) ekspozycji (AUC) przy maksymalnej zalecanej dawce terapeutycznej.

Rakotwórczość i genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne efgartigimodu alfa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Diwodorofosforan sodu, jednowodny
Wodorofosforan disodowy, bezwodny
Chlorek sodu
Chlorowodorek argininy
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania przez 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C.

Z punktu widzenia mikrobiologii, produkt należy niezwłocznie zużyć, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat w jednodawkowych fiolkach szklanych o pojemności 20 ml (typu I) z gumowym korkiem (butylowym, silikonowanym), aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór efgartigimodu alfa rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań można podawać z użyciem worków wykonanych z polietylenu (PE), polichlorku winylu (PVC), octanu etylenowo-winylowego (EVA) i kopolimerów etylenowo-polipropylenowych (worki poliolefinowe), a także z użyciem linii infuzyjnych, wykonanych z PE, PVC i poliuretanu / polipropylenu, z wbudowanymi filtrami z poliuretanu (PUR) lub PVC wyposażonymi w membranę z polieterosulfonu (PES) lub polifluorku winylidenu (PVDF).

Korzystając ze wzoru z poniższej tabeli, należy obliczyć poniższe parametry:

- wymaganą dawkę produktu leczniczego Vyvgart określoną na podstawie masy ciała pacjenta i zalecanej dawki 10 mg/kg. Dla pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg do obliczenia dawki należy przyjąć masę ciała 120 kg. Maksymalna całkowita dawka na wlew wynosi 1 200 mg. Każda fiolka zawiera 400 mg efgartigimodu alfa w stężeniu 20 mg/ml;
- liczbę potrzebnych fiolek;
- objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Całkowita objętość rozcieńzonego produktu leczniczego wynosi 125 ml.

Tabela 4. Wzór

Krok 1 – Obliczenie dawki (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{masa (kg)}$
Krok 2 – Obliczenie objętości koncentratu (ml)	$\text{dawka (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Krok 3 – Obliczenie liczby fiolek	$\text{objętość koncentratu (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Krok 4 – Obliczenie objętości roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (ml)	125 ml – objętość koncentratu (ml)

Rozcieńczanie

- Sprawdzić wzrokowo, czy zawartość fiolek jest przezroczysta do lekko opalizującej, bezbarwna do lekko żółtej i pozbawiona cząstek stałych. W razie zaobserwowania widocznych cząstek i (lub) zmiany koloru płynu w fiolce, fiolki nie wolno używać. Nie potrząsać fiolkami.
- Stosując technikę aseptyczną podczas przygotowywania rozcieńzonego roztworu:
 - Delikatnie pobrać wymaganą ilość produktu Vyvgart z odpowiedniej liczby fiolek za pomocą jałowej strzykawki i igły (patrz tabela 4). Wyrzucić niewykorzystaną część zawartości fiolek.
 - Obliczoną dawkę produktu przenieść do worka infuzyjnego.
 - Rozcieńczyć pobrany produkt, dodając obliczoną ilość potrzebnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby uzyskać całkowitą objętość wynoszącą 125 ml.
 - Delikatnie, **bez wstrząsania**, odwrócić worek infuzyjny zawierający rozcieńczony produkt, aby zapewnić dokładne wymieszanie produktu i rozcieńczalnika.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1674/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyvgart 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 000 mg efgartigimodu alfa w 5,6 ml (180 mg/ml).

Efgartigimod alfa jest fragmentem Fc pochodzącym z ludzkiej rekombinowanej immunoglobuliny G1 (IgG1) wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Żółtawy, przezroczysty do opalizującego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi. Pierwszy cykl leczenia i pierwsze podanie drugiego cyklu leczenia musi wstrzykiwać pracownik służby zdrowia lub odbywać się pod jego nadzorem. Dalsze leczenie powinno być prowadzone przez pracownika służby zdrowia lub może być podawane w domu przez pacjenta lub opiekuna po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 000 mg w postaci wstrzyknięć podawanych podskórnie w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta (patrz punkt 5.1).

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni po tym czasie.

U pacjentów otrzymujących obecnie efgartigimod alfa dożylnie można alternatywnie zastosować roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Taką zmianę postaci produktu leczniczego zaleca się wprowadzać na początku nowego cyklu leczenia. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów zmieniających produkty w tym samym cyklu.

Pominięta dawka

Jeśli zaplanowane wstrzyknięcie nie jest możliwe, leczenie można podać do 3 dni przed zaplanowaną datą lub po niej. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia. Jeżeli konieczne jest opóźnienie podania dawki o więcej niż 3 dni, nie należy podawać dawki, aby zapewnić zachowanie co najmniej 3 dniowego odstępu między dwoma kolejnymi dawkami.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u takich pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efgartigimodu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wstrzyknięcie podskórne. Nie podawać dożylnie.

Po wyjęciu fiolki z lodówki należy odczekać co najmniej 15 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową. Podczas przygotowywania i podawania roztworu produktu leczniczego należy stosować technikę aseptyczną. Nie wstrząsać fiolką.

Roztwór do wstrzykiwań można podawać za pomocą strzykawki polipropylenowej, igieł transferowych ze stali nierdzewnej i zestawu infuzyjnego typu motylek z polichlorku winylu, o maksymalnej objętości napełniania wynoszącej 0,4 ml.

- Pobrać całą zawartość roztworu efgartigimodu alfa z fiolki za pomocą igły transferowej.
- Zamienić igłę strzykawki na zestaw infuzyjny typu motylek.
- Przed podaniem należy dostosować objętość płynu w strzykawce do 5,6 ml.

Podczas podawania pierwszego cyklu leczenia i pierwszego wstrzyknięcia efgartigimodu alfa z drugiego cyklu należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na wstrzyknięcie i reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Zalecane miejsca wstrzyknięć (brzuch) należy zmieniać i nie wolno wstrzykiwać produktu leczniczego w znamiona, blizny lub miejsca, gdzie skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona albo stwardniała. Objętość 5,6 ml płynu należy wstrzyknąć w ciągu 30 do 90 sekund. Wstrzyknięcie można spowolnić, jeśli pacjent odczuwa dyskomfort.

Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie należy zawsze przeprowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy w domu, jeśli pracownik służby zdrowia uzna, że jest to właściwe. Należy poinformować pacjentów lub ich opiekunów, aby wstrzykiwali produkt leczniczy Vyvgart zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dla pacjenta. Pełna instrukcja podawania produktu leczniczego znajduje się w instrukcji użycia zawartej w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z klasą V według klasyfikacji Miastenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Nie badano stosowania leczenia efgartigimodem alfa u pacjentów z klasą V MGFA (tj. z przełomem miastenicznym), zdefiniowaną jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia leczenia uznanej metodą terapii przełomu MG i efgartigimodem alfa oraz ich potencjalne interakcje (patrz punkt 4.5).

Zakażenia

Efgartigimod alfa powoduje przemijające zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, dlatego ryzyko zakażeń może się zwiększyć (patrz punkty 4.8 i 5.1). Najczęstszymi zakażeniami obserwowanymi w badaniach klinicznych były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem leczniczym Vyvgart należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia.

Reakcje na wstrzyknięcie i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje na wstrzyknięcie, takie jak wysypka lub świąd (patrz punkt 4.8). Nasilenie tych reakcji było łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły one do zaprzestania leczenia. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej po podaniu dożylnym efgartigimodu alfa. Pierwszy cykl leczenia i pierwsze wstrzyknięcie drugiego cyklu leczenia należy podawać pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Pacjentów należy monitorować przez 30 minut po podaniu pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na wstrzyknięcie. W razie wystąpienia reakcji, w zależności od jej nasilenia, należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące. Dalsze wstrzyknięcia można ostrożnie podawać w zależności od oceny klinicznej.

W razie podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Vyvgart i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych oraz nakazać im, aby niezwłocznie zgłosili się po profesjonalną pomoc medyczną w razie ich wystąpienia.

Szczepienia

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz odpowiedź na stosowanie tych szczepionek podczas leczenia efgartigimodem alfa nie są znane. W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa. Inne szczepionki można w razie potrzeby podać w dowolnym momencie leczenia efgartigimodem alfa.

Immunogenność

W badaniu ARGX-113-2001 z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 12/110 (11%) pacjentów z gMG. Przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 19/55 (35%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnie w porównaniu do 11/55 (20%) pacjentów leczonych postacią dożylną. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 2 (4%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnie i u 2 (4%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie.

Nie można ocenić wpływu przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo, ani na farmakokinetykę i farmakodynamikę, ze względu na małą częstość występowania przeciwciał neutralizujących.

Terapie immunosupresyjne i antycholinesterazowe

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbaty

Ten produkt leczniczy zawiera 2,7 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Efgartigimod alfa może zmniejszać stężenia związków wiążących się z ludzkim noworodkowym receptorem Fc (neonatal Fc Receptor, FcRn), tj. produktów immunoglobulinowych, przeciwciał monoklonalnych lub pochodnych przeciwciał zawierających ludzką domenę Fc podklasy IgG. Jeśli to możliwe, zaleca się odroczenie rozpoczęcia leczenia tymi produktami do 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki w danym cyklu leczenia produktem Vyvgart. W ramach środków ostrożności, pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyvgart podczas leczenia tymi produktami należy ściśle monitorować pod kątem zamierzonej skuteczności odpowiedzi na te produkty.

Wymiana osocza, immunoadsorpcja i plazmafereza mogą zmniejszać stężenie efgartigimodu alfa w krążeniu.

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Potencjalne interakcje ze szczepionkami badano w modelu nieklinicznym, stosując jako antygen hemocyjaninę skałoczepta (KLH). Cotygodniowe podawanie 100 mg/kg małpom nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na immunizację KLH.

W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie takimi szczepionkami, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania efgartigimodu alfa w okresie ciąży nie są dostępne. Wiadomo, że przeciwciała, w tym terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, są aktywnie transportowane przez łożysko (po 30 tygodniach ciąży) poprzez wiązanie z FcRn.

Efgartigimod alfa może być przenoszony z matki na rozwijający się płód. Ponieważ oczekuje się, że efgartigimod alfa zmniejszy poziom przeciwciał matczynych, a także będzie hamował przenoszenie przeciwciał matczynych do płodu, przewiduje się zmniejszenie biernej ochrony noworodka. W związku z tym należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści podawania żywych / żywych atenuowanych szczepionek niemowlętom narażonym na działanie efgartigimodu alfa *in utero* (patrz punkt 4.4).

Leczenie kobiet w ciąży produktem leczniczym Vyvgart należy rozważać tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących obecności efgartigimodu alfa w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania efgartigimodu alfa do mleka, dlatego nie można wykluczyć jego przenikania do mleka kobiecego. Wiadomo, że matczyne przeciwciała IgG są obecne w mleku ludzkim. Leczenie kobiet karmiących piersią efgartigimodem alfa należy rozważać tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Płodność

Dane dotyczące wpływu efgartigimodu alfa na płodność u ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu efgartigimodu alfa na parametry płodności samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vyvgart nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (33%), infekcje górnych dróg oddechowych (10,7%) i infekcje dróg moczowych (9,5%).

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyvgart podawanego podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa postaci dożylniej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych oraz w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) lub nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^a	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^b	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{c, d}	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*	Ból głowy związany z zabiegiem ^e	Często

* Patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych”

^a Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu postaci do podania dożylnego

^b Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

^c Tylko podanie podskórne.

^d (np. wysypka w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia)

^e Tylko podanie dożylne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W zbiorczym zestawie danych z dwóch badań klinicznych z efgartigimodem alfa podawanym podskórnie (n = 168) wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła u 44,0% (n = 74) pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w ciągu 24 godzin od podania u 78,4% (58/74) pacjentów i u 85,1% (63/74) z nich ustąpiły bez leczenia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była najwyższa w pierwszym cyklu leczenia, kiedy zgłoszono je u 36,3% (61/168) pacjentów, a następnie, w drugim, trzecim i czwartym cyklu leczenia, malała do, odpowiednio, 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) i 12,5% (10/80) pacjentów.

Zakażenia

W badaniu ARGX-113-1704 kontrolowanym placebo, w którym efgartigimod alfa podawano dożylnie, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, przy czym najczęściej zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych (u 10,7% [n = 9] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo) oraz infekcje dróg moczowych (u 9,5% [n = 8] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo). Zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego u pacjentów, którzy otrzymywali efgartigimod alfa dożylnie ($\leq$ stopnia 2. zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events). Ogółem zakażenia związane z leczeniem zgłoszono u 46,4% (n = 39) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 37,3% (n = 31) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zakażenia

wynosiła 6 tygodni. Częstość występowania zakażeń nie wzrastała w kolejnych cyklach leczenia. Z powodu zakażenia leczenie przerwano lub czasowo wstrzymano u mniej niż 2% pacjentów.

Ból głowy związany z zabiegiem

Ból głowy związany z zabiegiem zgłoszono u 4,8% pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ból głowy związany z zabiegiem zgłaszano, gdy uznano, że ból głowy jest czasowo związany z wlewem dożylnym efgartigimodu alfa. Wszystkie przypadki bólu głowy były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które zgłoszono jako ciężkie (stopień 3).

Wszystkie inne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku bóli mięśniowych (stopień 3).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania efgartigimodu alfa. W razie przedawkowania nie oczekuje się, że mogące wystąpić działania niepożądane będą różnić się od tych, które można zaobserwować przy zalecanej dawce. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efgartigimodu alfa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA58

Mechanizm działania

Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin.

Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przekazywanie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Działanie farmakodynamiczne

Postać dożylna

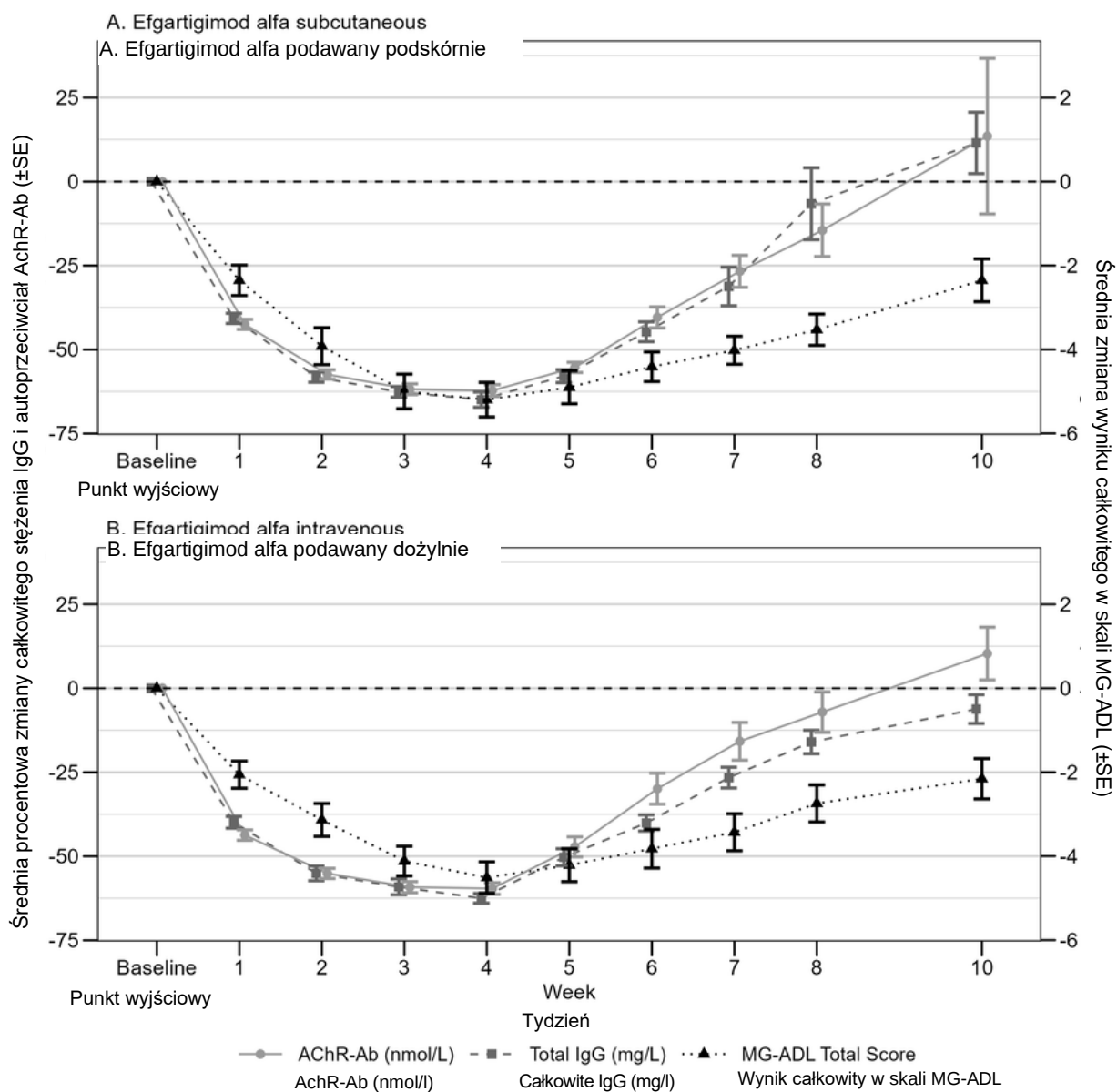
W badaniu ARGX-113-1704 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo u pacjentów z gMG, efgartigimod alfa w dawce 10 mg/kg mc. podawany raz w tygodniu przez 4 tygodni zmniejszał

stężenie przeciwciał IgG i autoprzeciwciał AchR (AchR-Ab) w surowicy. Maksymalny średni procentowy spadek całkowitego stężenia przeciwciał IgG w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniósł 61% po upływie tygodnia od ostatniego wlewu w początkowym cyklu leczenia, a powrót do stężenia wyjściowego nastąpił 9 tygodni po ostatnim wlewie. Podobne efekty zaobserwowano również dla wszystkich podtypów przeciwciał IgG. Spadek stężenia AchR-Ab miał podobny przebieg w czasie, przy czym maksymalny średni procentowy spadek wyniósł 58% po upływie tygodnia od ostatniego wlewu, a powrót do stężenia wyjściowego nastąpił 7 tygodni po ostatnim wlewie. Podobne zmiany zaobserwowano w drugim cyklu badania.

Postać podskórna

Zmniejszenie stężenia AchR-Ab następowało po porównywalnym czasie jak stężenie całkowitego IgG i było podobne w grupach otrzymujących efgartigimod alfa podskórnie i dożylnie. Maksymalne średnie procentowe zmniejszenie stężeń AchR-Ab wynoszące 62,2% i 59,6% zaobserwowano tydzień po ostatnim podaniu w grupie otrzymującej efgartigimod alfa, odpowiednio, podskórnie i dożylnie. Zarówno w grupie otrzymującej efgartigimod alfa podskórnie, jak i dożylnie, zmniejszenie całkowitego poziomu IgG i AchR-Ab było powiązane z odpowiedzią kliniczną, mierzoną jako zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową (patrz ryc. 1).

Rycina 1. Zależność pomiędzy całkowitymi IgG i AchR-Ab oraz całkowitym wynikiem w skali MG-ADL w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab leczonej



efgartigimodem alfa podawanym podskórnie (1A) i efgartigimodem alfa podawanym dożylnie (1B) (badanie ARGX-113-2001)

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Postać dożylna

Skuteczność efgartigimodu alfa w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG) badano w 26-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo (ARGX-113-1704).

W tym badaniu pacjenci musieli spełnić podczas badania przesiewowego wymienione poniżej główne kryteria:

- klasyfikacja kliniczna według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV;
- dodatni lub ujemny wynik testów serologicznych na przeciwciała przeciwko AchR;
- całkowity wynik MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5 ;
- przyjmowanie przed badaniem przesiewowym stałych dawek leków stosowanych w terapii MG, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE), steroidowego lub niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego (NSIST), w terapii skojarzonej lub monoterapii [z uwzględnieniem NSIST, ale bez ograniczenia do azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu];
- stężenie przeciwciał IgG wynoszące co najmniej 6 g/l.

Z badań zostali wykluczeni: pacjenci z gMG klasy V według MGFA; pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi klinicznej na PLEX; pacjenci leczeni PLEX,IVIg jeden miesiąc i przeciwciałami monoklonalnymi sześć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz pacjenci z aktywnym (ostrym lub przewlekłym) zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, seropozytywni pod względem wirusa zapalenia wątroby typu C oraz z rozpoznaniem AIDS.

Do badania włączono w sumie 167 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej efgartigimod alfa podawany dożylnie (n = 84) lub placebo (n = 83). Charakterystyka wyjściowa badanych grup była podobna, w tym pod względem mediany wieku w momencie rozpoznania [45 (19-81) lat], płci [większość stanowiły kobiety; 75% (efgartigimod alfa) oraz 66% (placebo)], rasy [większość pacjentów była rasy białej; 84,4%] i mediany czasu od rozpoznania [8,2 lat (efgartigimod alfa) oraz 6,9 lat (placebo)].

Większość pacjentów (77% w każdej grupie) uzyskała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko AchR (AchR-Ab), natomiast 23% pacjentów uzyskało wynik ujemny na obecność AchR-Ab.

Podczas badania ponad 80% pacjentów w każdej grupie otrzymywało inhibitory AChE, ponad 70% w każdej grupie badanej otrzymywało steroidy, a około 60% w każdej grupie badanej otrzymywało leki NSIST w stałych dawkach. W momencie włączenia do badania około 30% pacjentów w każdej grupie badanej nie przyjmowało wcześniej leków NSIST.

Mediana całkowitego wyniku w skali MG-ADL wyniosła 9,0 w obu grupach badanych, a mediana całkowitego wyniku w skali Miastenia gravis ilościowa (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) wyniosła, odpowiednio, 17 i 16 w grupie otrzymującej efgartigimod alfa i placebo.

Pacjenci byli leczeni efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. raz na tydzień przez 4 tygodnie i otrzymali maksymalnie 3 cykle leczenia.

Skuteczność efgartigimodu alfa mierzono za pomocą skali Miastenia rzekomoporażna-specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living, MG-ADL), która ocenia wpływ gMG na codzienne czynności. Całkowity wynik może wynosić od 0 do 24, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W tym badaniu za osobę z odpowiedzią w skali

MG-ADL uznawano pacjenta z ≥ 2 -punktową redukcją całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja następowała nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Skuteczność efgartigimodu alfa mierzono również za pomocą łącznego wyniku w skali QMG. Jest to system oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W tym badaniu za osobę z odpowiedzią w skali QMG uznawano pacjenta z ≥ 3 -punktową redukcją całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja nastąpiła nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia (C1) między grupami badanymi w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi wśród pacjentów seropozytywnych AchR-Ab.

Tabela 2. Osoby z odpowiedzią w skalach MG-ADL i QMG podczas cyklu 1. w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Populacja	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Wartość P	Różnica efgartigimod alfa – placebo (95% CI)
MG-ADL	AchR-Ab seropozytywny	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AchR-Ab seropozytywny	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AchR-Ab = przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholin; MG-ADL = MG-działania życia codziennego; QMG = miastenia gravis ilościowa; mITT = modified intent-to-treat (zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem); n = liczba pacjentów, dla których zgłoszono spostrzeżenia; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy; CI = przedział ufności;
Regresja logistyczna stratyfikowana pod kątem statusu AchR-Ab (jeśli dotyczy), pochodzenia japońskiego / niejapońskiego i standardu opieki medycznej, z wyjściowymi wartościami w skali MG-ADL / QMG jako współzmiennymi
Dokładna dwustronna wartość p

Analizy pokazują, że podczas drugiego cyklu leczenia odsetki osób z odpowiedzią w skali MG-ADL były podobne do występujących podczas pierwszego cyklu leczenia (patrz tabela 3).

Tabela 3. Osoby z odpowiedzią w skalach MG-ADL i QMG podczas cyklu 2. w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Populacja	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AchR-Ab seropozytywny	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AchR-Ab seropozytywny	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AchR-Ab = przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholin; MG-ADL = MG-działania życia codziennego; QMG = miastenia gravis ilościowa; mITT = modified intent-to-treat (zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem); n = liczba pacjentów, dla których zgłoszono spostrzeżenia; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy.

Zgodnie z danymi badawczymi początek odpowiedzi zaobserwowano w ciągu 2 tygodni od pierwszego wlewu u 37/44 (84%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w grupie z odpowiedzią w skali MG-ADL, seropozytywnych pod względem AchR-Ab.

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (ARGX-113-1704), najwcześniejszy możliwy czas do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 8 tygodni po początkowym wlewie w pierwszym cyklu leczenia. W całej populacji średni czas do drugiego cyklu leczenia w grupie leczonej efgartigimodem alfa podawanym dożylnie wynosił 13 tygodni (SD 5,5 tygodnia), a mediana czasu wynosiła 10 tygodni (8-26 tygodni) od początkowego wlewu w pierwszym cyklu leczenia.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym (ARGX-113-1705) najwcześniejszy możliwy czas rozpoczęcia kolejnych cykli leczenia wynosił 7 tygodni.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, czas trwania poprawy klinicznej wynosił 5 tygodni u 5/44 (11%) pacjentów, 6-7 tygodni u 14/44 (32%) pacjentów, 8-11 tygodni u 10/44 (23%) pacjentów i 12 tygodni lub więcej u 15/44 (34%) pacjentów.

Postać podskórna

Przeprowadzono 10-tygodniowe, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie w grupach równoległych (ARGX-113-2001) z udziałem dorosłych pacjentów z gMG w celu oceny równoważności działania farmakodynamicznego efgartigimodu alfa podawanego podskórnie w porównaniu z efgartigimodem alfa podawanym dożylnie. Główne kryteria włączenia i wykluczenia były takie same, jak w badaniu ARGX-113-1704.

Łącznie 110 pacjentów zostało randomizowanych i otrzymało jeden cykl podawania efgartigimodu alfa raz w tygodniu przez 4 tygodnie: podskórnie w dawce 1 000 mg (n = 55) lub dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. (n = 55). Większość pacjentów wykazała dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko AchR (AchR-Ab): 45 pacjentów (82%) w grupie efgartigimodu alfa podawanego podskórnie i 46 pacjentów (84%) w grupie efgartigimodu alfa podawanego dożylnie. Wszyscy pacjenci przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałe dawki MG, które obejmowały inhibitory AChE, steroidy lub NSIST, w skojarzeniu lub w monoterapii.

Charakterystyka wyjściowa w obu grupach leczenia była podobna.

Podczas badania ponad 80% pacjentów w każdej grupie otrzymywało inhibitory AChE, ponad 60% pacjentów w każdej grupie otrzymywało steroidy, a około 40% w każdej grupie leczonej otrzymywało NSIST, w stałych dawkach. W momencie włączenia do badania około 56% pacjentów w każdej grupie leczenia nie miało wcześniej kontaktu z NSIST.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było porównanie procentowego zmniejszenia całkowitego poziomu IgG w stosunku do wartości wyjściowych w 29. dniu pomiędzy grupami leczenia w całej populacji. Wyniki w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab wykazują równoważność efgartigimodu alfa podawanego podskórnie z efgartigimodem alfa podawanym dożylnie (patrz Tabela 4).

Tabela 4. Analiza ANCOVA procentowej zmiany całkowitego poziomu IgG w stosunku do wartości wyjściowych w 29. dniu w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

Efgartigimod alfa SC			Efgartigimod alfa IV			Różnica Efgartigimod alfa SC – Efgartigimod alfa IV		
N	LS Średnia	95% CI	N	LS Średnia	95% CI	LS średniej różnicy	95% CI	Wartość p
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AchR-Ab = przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino; ANCOVA = analiza kowariancji; CI = przedział ufności; SC = podskórnie; IV = dożylnie; LS = wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; mITT = zmodyfikowany zbiór danych do analizy zgodnej z zamiarem leczenia; N = liczba pacjentów w grupie, którzy zostali uwzględnieni w analizie ANCOVA.

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były porównania odsetków osób z odpowiedziami w skali MG-ADL i QMG, jak określono w badaniu ARGX-113-1704, w obu grupach leczenia. Wyniki w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Osoby z odpowiedziami w 29. dniu w skali MG-ADL i QMG w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	Efgartigimod alfa IV n/N (%)	Różnica Efgartigimod alfa SC – Efgartigimod alfa IV (95% CI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 do 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 do 35,4)

AchR-Ab = przeciwciała receptora acetylocholino; skala MG-ADL = MG-działania życia codziennego; skala QMG = miastenia gravis ilościowa; S.C. = podskórnice; IV = dożylnie; mITT = zmodyfikowany zamiar leczenia; n = liczba pacjentów, u których zgłoszono obserwację; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy; CI = przedział ufności.

Dane eksploracyjne pokazują, że początek odpowiedzi zaobserwowano w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania u 28/32 (88%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnice i u 27/33 (82%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w grupie osób seropozytywnych pod względem AchR-Ab z odpowiedziami w skali MG-ADL.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vyvgart w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miastonii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji szacowana dostępność biologiczna efgartigimodu alfa w dawce 1 000 mg podawanego podskórnice wynosi 77%.

Średnie C_{min} w stanie stacjonarnym po 4 podaniach raz w tygodniu efgartigimodu alfa 1 000 mg podskórnice i efgartigimodu alfa 10 mg/kg mc. dożylnie wynosiło, odpowiednio, 22,0 µg/ml (37% CV) i 14,9 µg/ml (43% CV). Wartości AUC_{0-168h} efgartigimodu alfa po podaniu jednego cyklu leczenia w dawce 1 000 mg podskórnice i 10 mg/kg mc. dożylnie były porównywalne.

Dystrybucja

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji zdrowych ochotników i pacjentów objętość dystrybucji wynosi 18 l.

Metabolizm

Oczekuje się, że efgartigimod alfa będzie rozkładany przez enzymy proteolityczne na małe peptydy i aminokwasy.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania wynosi 80 do 120 godzin (3 do 5 dni). Określony na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji klirens wynosi 0,128 l/h. Masa cząsteczkowa efgartigimodu alfa wynosi około 54 kDa, co stanowi wartość graniczną filtrowania cząsteczek przez nerki.

Liniowość lub nieliniowość

Profil farmakokinetyczny efgartigimodu alfa jest liniowy, niezależnie od dawki lub czasu, a jego akumulacja jest minimalna.

Populacje specjalne

Wiek, płeć, rasa i masa ciała

Wiek (19-84 lat), płeć, rasa i masa ciała nie miały wpływu na farmakokinetykę efgartigimodu alfa.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Użycie markera czynności nerek – szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej [eGFR] – jako współzmiennych w analizie danych farmakokinetycznych populacji wykazało zmniejszony klirens, skutkujący ograniczonym zwiększeniem ekspozycji, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). Nie zaleca się specjalnego dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) i ciężkich zaburzeń czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na parametry farmakokinetyczne efgartigimodu alfa.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Użycie markerów czynności wątroby jako współzmiennych w analizie danych farmakokinetycznej populacji nie wykazało żadnego wpływu na farmakokinetykę efgartigimodu alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach dożylnie podawanie efgartigimodu alfa nie powodowało niepożądanego wpływu na płodność i ciążę ani nie obserwowano działania teratogenne do poziomów dawek odpowiadających 11-krotności (szczury) i 56-krotności (króliki) ekspozycji po dawce u ludzi wynoszącej 10 mg/kg mc. w oparciu o AUC.

Rakotwórczość i genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne efgartigimodu alfa.

Hialuronidaza występuje w większości tkanek ludzkiego ciała. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym farmakologicznych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję rHuPH20 wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód u myszy przy dużym narażeniu ogólnoustrojowym, natomiast nie wykazały potencjału teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)

L-histydyna

Chlorowodorek L-histydyny jednowodny

L-metionina
Polisorbat 20 (E432)
Chlorek sodu
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

W razie potrzeby nieotwarte fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez maksymalnie 3 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można ponownie włożyć do lodówki. Jeśli produkt jest przechowywany poza lodówką, a następnie ponownie do niej wkładany, całkowity łączny czas poza lodówką nie powinien przekraczać 3 dni.

Z punktu widzenia mikrobiologii, produkt należy niezwłocznie zużyć, chyba że metoda przygotowania strzykawki wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5,6 ml roztworu w fiolce szklanej typu I o pojemności 6 ml z gumowym korkiem, aluminiowym uszczelnieniem i polipropylenowym wieczkiem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Vyvgart jest dostępny w postaci gotowego do użycia roztworu w jednorazowej fiolce. Produktu leczniczego nie trzeba rozcieńczać.

Sprawdzić wzrokowo, czy zawartość fiolki jest żółtawym, przezroczystym do opalizującego roztworem pozbawionym cząstek stałych. W razie zaobserwowania widocznych cząstek, fiolki nie wolno używać.

Po wyjęciu fiolki z lodówki należy odczekać co najmniej 15 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową (patrz punkt 6.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1674/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyvgart 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka zawiera 1 000 mg efgartigimodu alfa w 5 ml (200 mg/ml).

Efgartigimod alfa jest fragmentem Fc pochodzącym z ludzkiej rekombinowanej immunoglobuliny G1 (IgG1) wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Żółtawy, przezroczysty do opalizującego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi. Pierwszy cykl leczenia i pierwsze podanie drugiego cyklu leczenia musi wstrzykiwać pracownik służby zdrowia lub odbywać się pod jego nadzorem. Dalsze leczenie powinno być prowadzone przez pracownika służby zdrowia lub może być podawane w domu przez pacjenta lub opiekuna po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 1 000 mg w postaci wstrzyknięć podawanych podskórnie w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy podawać zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta (patrz punkt 5.1).

W programie badań klinicznych najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 7 tygodni od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu. Nie ustalono bezpieczeństwa rozpoczynania kolejnych cykli wcześniej niż 7 tygodni po tym czasie.

U pacjentów otrzymujących obecnie efgartigimod alfa dożylnie można alternatywnie zastosować roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Taką zmianę postaci produktu leczniczego zaleca się wprowadzać na początku nowego cyklu leczenia. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów zmieniających produkty w tym samym cyklu.

Pominięta dawka

Jeśli zaplanowane wstrzyknięcie nie jest możliwe, leczenie można podać do 3 dni przed zaplanowaną datą lub po niej. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia. Jeżeli konieczne jest opóźnienie podania dawki o więcej niż 3 dni, nie należy podawać dawki, aby zapewnić zachowanie co najmniej 3 dniowego odstępu między dwoma kolejnymi dawkami.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u takich pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie są dostępne. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności efgartigimodu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać wyłącznie poprzez wstrzyknięcie podskórne. Nie podawać dożylnie.

Po wyjęciu ampułkostrzykawki z lodówki należy odczekać co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową. Do ampułkostrzykawki należy podłączyć igłę z systemem osłaniającym, która nie jest dołączona do opakowania. Podczas obchodzenia się z ampułkostrzykawką i w trakcie podawania należy stosować technikę aseptyczną. Nie wstrząsać ampułkostrzykawką.

Podczas podawania pierwszego cyklu leczenia i pierwszego wstrzyknięcia efgartigimodu alfa z drugiego cyklu należy przygotować do natychmiastowego użycia odpowiednie środki stosowane w razie wystąpienia reakcji na wstrzyknięcie i reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4). Zalecane miejsca wstrzyknięć (brzuch) należy zmieniać i nie wolno wstrzykiwać produktu leczniczego w znamiona, blizny lub miejsca, gdzie skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona albo stwardniała. Produkt leczniczy należy wstrzyknąć w ciągu około 20 do 30 sekund. Wstrzyknięcie można spowolnić, jeśli pacjent odczuwa dyskomfort.

Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie należy zawsze przeprowadzić pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych pacjenci lub opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy w domu, jeśli pracownik służby zdrowia uzna, że jest to właściwe. Należy poinformować pacjentów lub ich opiekunów, aby wstrzykiwali produkt leczniczy Vyvgart zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dla pacjenta.

Pełna instrukcja podawania produktu leczniczego znajduje się w instrukcji użycia zawartej w ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Pacjenci z klasą V według klasyfikacji Miastenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Nie badano stosowania leczenia efgartigimodem alfa u pacjentów z klasą V MGFA (tj. z przełomem miastenicznym), zdefiniowaną jako intubacja z wentylacją mechaniczną lub bez niej, z wyjątkiem rutynowej opieki pooperacyjnej. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia leczenia uznaną metodą terapii przełomu MG i efgartigimodem alfa oraz ich potencjalne interakcje (patrz punkt 4.5).

Zakażenia

Efgartigimod alfa powoduje przemijające zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG, dlatego ryzyko zakażeń może się zwiększyć (patrz punkty 4.8 i 5.1). Najczęstszymi zakażeniami obserwowanymi w badaniach klinicznych były infekcje górnych dróg oddechowych i infekcje dróg moczowych (patrz punkt 4.8). Podczas leczenia produktem leczniczym Vyvgart należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń. U pacjentów z czynnym zakażeniem należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji lub wstrzymania leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia. W razie wystąpienia ciężkich zakażeń należy rozważyć odroczenie leczenia efgartigimodem alfa do czasu ustąpienia zakażenia.

Reakcje na wstrzyknięcie i reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje na wstrzyknięcie, takie jak wysypka lub świąd (patrz punkt 4.8). Nasilenie tych reakcji było łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły one do zaprzestania leczenia. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej po podaniu dożylnym efgartigimodu alfa. Pierwszy cykl leczenia i pierwsze wstrzyknięcie drugiego cyklu leczenia należy podawać pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Pacjentów należy monitorować przez 30 minut po podaniu pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji na wstrzyknięcie. W razie wystąpienia reakcji, w zależności od jej nasilenia, należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące. Dalsze wstrzyknięcia można ostrożnie podawać w zależności od oceny klinicznej.

W razie podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast zaprzestać podawania produktu Vyvgart i wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych oraz nakazać im, aby niezwłocznie zgłosili się po profesjonalną pomoc medyczną w razie ich wystąpienia.

Szczepienia

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Bezpieczeństwo stosowania szczepionek żywych lub żywych atenuowanych oraz odpowiedź na stosowanie tych szczepionek podczas leczenia efgartigimodem alfa nie są znane. W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa.

Inne szczepionki można w razie potrzeby podać w dowolnym momencie leczenia efgartigimodem alfa.

Immunogenność

W badaniu ARGX-113-2001 z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie występujące wcześniej przeciwciała wiążące się z efgartigimodem alfa wykryto u 12/110 (11%) pacjentów z gMG. Przeciwciała przeciwko efgartigimodowi alfa wykryto u 19/55 (35%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnym w porównaniu do 11/55 (20%) pacjentów leczonych postacią dożylną. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 2 (4%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnym i u 2 (4%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie.

Nie można ocenić wpływu przeciwciał przeciwko efgartigimodowi alfa na skuteczność kliniczną lub bezpieczeństwo, ani na farmakokinetykę i farmakodynamikę, ze względu na małą częstość występowania przeciwciał neutralizujących.

Terapie immunosupresyjne i antycholinesterazowe

W przypadku zmniejszenia dawki lub odstawienia niesteroidowych leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów i leków antycholinesterazowych, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów zaostrzenia choroby.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Polisorbaty

Ten produkt leczniczy zawiera 2,1 mg polisorbatu 80 w każdej strzykawce, co odpowiada stężeniu 0,4 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Efgartigimod alfa może zmniejszać stężenia związków wiążących się z ludzkim noworodkowym receptorem Fc (neonatal Fc Receptor, FcRn), tj. produktów immunoglobulinowych, przeciwciał monoklonalnych lub pochodnych przeciwciał zawierających ludzką domenę Fc podklasy IgG. Jeśli to możliwe, zaleca się odroczenie rozpoczęcia leczenia tymi produktami do 2 tygodni po podaniu ostatniej dawki w danym cyklu leczenia produktem Vyvgart. W ramach środków ostrożności, pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyvgart podczas leczenia tymi produktami należy ściśle monitorować pod kątem zamierzonej skuteczności odpowiedzi na te produkty.

Wymiana osocza, immunoadsorpcja i plazmafereza mogą zmniejszać stężenie efgartigimodu alfa w krążeniu.

Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi szczepień. Potencjalne interakcje ze szczepionkami badano w modelu nieklinicznym, stosując jako antygen hemocyjaninę skałoczepta (KLH). Cotygodniowe podawanie 100 mg/kg małpom nie miało wpływu na odpowiedź immunologiczną na immunizację KLH.

W przypadku pacjentów będących w trakcie leczenia efgartigimodem alfa na ogół nie zaleca się szczepienia szczepionkami żywymi ani żywymi atenuowanymi. Jeśli wymagane jest szczepienie takimi szczepionkami, należy je podawać co najmniej na 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia oraz przynajmniej 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki efgartigimodu alfa (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania efgartigimodu alfa w okresie ciąży nie są dostępne. Wiadomo, że przeciwciała, w tym terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, są aktywnie transportowane przez łożysko (po 30 tygodniach ciąży) poprzez wiązanie z FcRn.

Efgartigimod alfa może być przenoszony z matki na rozwijający się płód. Ponieważ oczekuje się, że efgartigimod alfa zmniejszy poziom przeciwciał matczynych, a także będzie hamował przenoszenie przeciwciał matczynych do płodu, przewiduje się zmniejszenie biernej ochrony noworodka. W związku z tym należy wziąć pod uwagę ryzyko i korzyści podawania żywych / żywych atenuowanych szczepionek niemowlętom narażonym na działanie efgartigimodu alfa *in utero* (patrz punkt 4.4).

Leczenie kobiet w ciąży produktem leczniczym Vyvgart należy rozważać tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących obecności efgartigimodu alfa w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania efgartigimodu alfa do mleka, dlatego nie można wykluczyć jego przenikania do mleka kobiecego. Wiadomo, że matczyne przeciwciała IgG są obecne w mleku ludzkim. Leczenie kobiet karmiących piersią efgartigimodem alfa należy rozważać tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przewyższają ryzyko.

Płodność

Dane dotyczące wpływu efgartigimodu alfa na płodność u ludzi nie są dostępne. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu efgartigimodu alfa na parametry płodności samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Vyvgart nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (33%), infekcje górnych dróg oddechowych (10,7%) i infekcje dróg moczowych (9,5%).

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Vyvgart podawanego podskórnie był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa postaci dożylniej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały zidentyfikowane w badaniach klinicznych oraz w raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii. Kategorie częstości definiuje się jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane są przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	Infekcje górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Infekcje dróg moczowych	Często
	Zapalenie oskrzeli	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^a	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ^b	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{c, d}	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*	Ból głowy związany z zabiegiem ^e	Często

* Patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych”

^a Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu postaci do podania dożylnego

^b Na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

^c Tylko podanie podskórne.

^d (np. wysypka w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia)

^e Tylko podanie dożylnie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W zbiorczym zestawie danych z dwóch badań klinicznych z efgartigimodem alfa podawanym podskórnie (n = 168) wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziły do przerwania leczenia. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia wystąpiła u 44,0% (n = 74) pacjentów. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w ciągu 24 godzin od podania u 78,4% (58/74) pacjentów i u 85,1% (63/74) z nich ustąpiły bez leczenia. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia była najwyższa w pierwszym cyklu leczenia, kiedy zgłoszono je u 36,3% (61/168) pacjentów, a następnie, w drugim, trzecim i czwartym cyklu leczenia, malała do, odpowiednio, 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) i 12,5% (10/80) pacjentów.

Zakażenia

W badaniu ARGX-113-1704 kontrolowanym placebo, w którym efgartigimod alfa podawano dożylnie, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, przy czym najczęściej zgłaszano infekcje górnych dróg oddechowych (u 10,7% [n = 9] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo) oraz infekcje dróg moczowych (u 9,5% [n = 8] pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 4,8% [n = 4] pacjentów otrzymujących placebo). Zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego u pacjentów, którzy otrzymywali efgartigimod alfa dożylnie ($\leq$ stopnia 2. zgodnie z kryteriami Common Terminology Criteria for Adverse Events). Ogółem zakażenia związane z leczeniem zgłoszono u 46,4% (n = 39) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i 37,3% (n = 31) pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zakażenia wynosiła 6 tygodni. Częstość występowania zakażeń nie wzrastała w kolejnych cyklach leczenia. Z powodu zakażenia leczenie przerwano lub czasowo wstrzymano u mniej niż 2% pacjentów.

Ból głowy związany z zabiegiem

Ból głowy związany z zabiegiem zgłoszono u 4,8% pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Ból głowy związany z zabiegiem zgłaszano, gdy uznano, że ból głowy jest czasowo związany z wlewem dożylnym efgartigimodu alfa. Wszystkie przypadki bólu głowy były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego zdarzenia, które zgłoszono jako ciężkie (stopień 3).

Wszystkie inne działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku bóli mięśniowych (stopień 3).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane specyficzne objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania efgartigimodu alfa. W razie przedawkowania nie oczekuje się, że mogące wystąpić działania niepożądane będą różnić się od tych, które można zaobserwować przy zalecanej dawce. Należy monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania efgartigimodu alfa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA58

Mechanizm działania

Efgartigimod alfa to fragment ludzkiego przeciwciała IgG1 skonstruowany w taki sposób, aby zwiększyć jego powinowactwo do noworodkowego receptora Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) i nie zmniejsza stężenia albumin.

Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przewodnictwo nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Działanie farmakodynamiczne

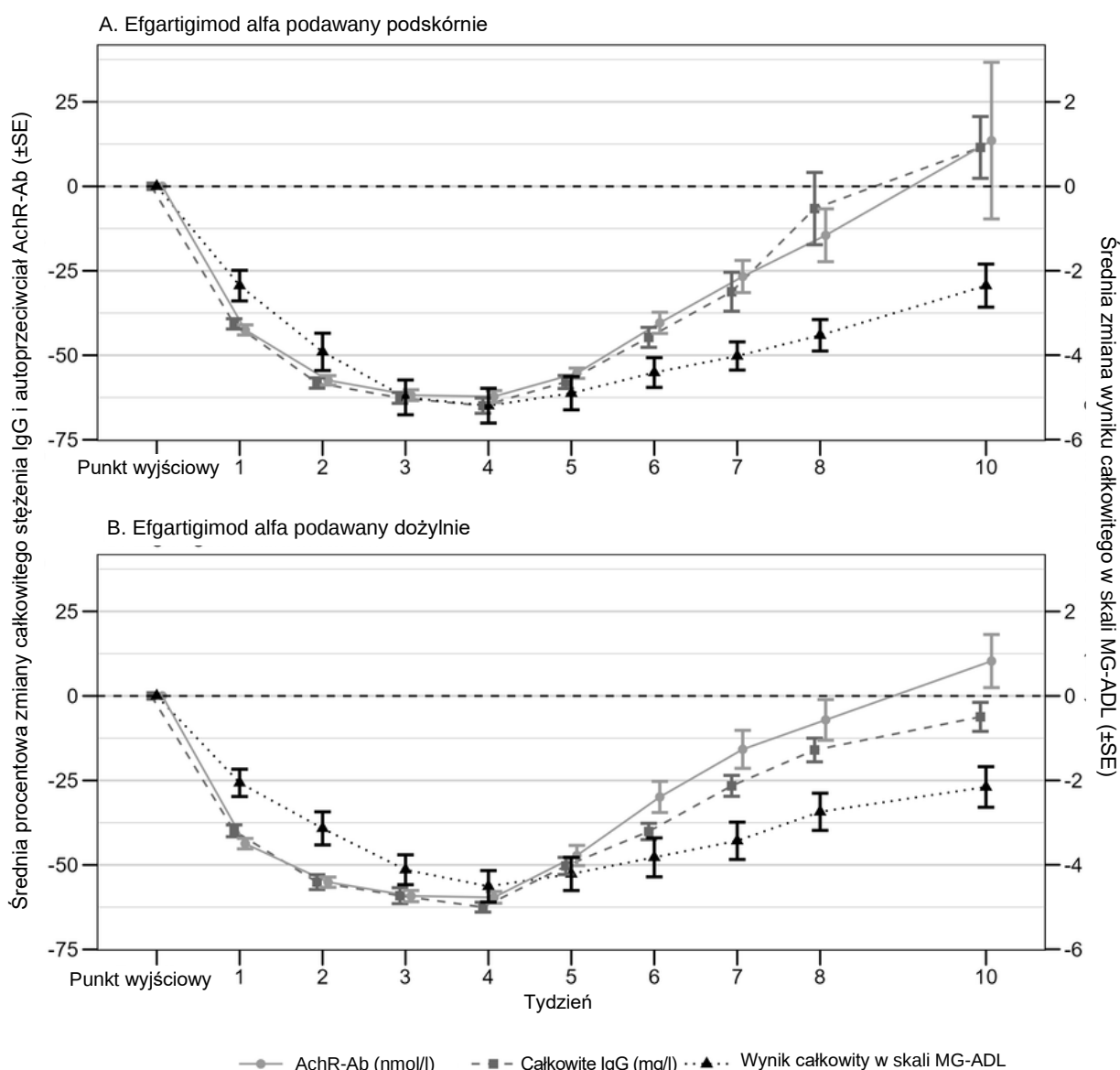
Postać doustna

W badaniu ARGX-113-1704 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo u pacjentów z gMG, efgartigimod alfa w dawce 10 mg/kg mc. podawany raz w tygodniu przez 4 tygodni zmniejszał stężenie przeciwciał IgG i autoprzeciwciał AchR (AchR-Ab) w surowicy. Maksymalny średni procentowy spadek całkowitego stężenia przeciwciał IgG w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniósł 61% po upływie tygodnia od ostatniego wlewu w początkowym cyklu leczenia, a powrót do stężenia wyjściowego nastąpił 9 tygodni po ostatnim wlewie. Podobne efekty zaobserwowano również dla wszystkich podtypów przeciwciał IgG. Spadek stężenia AchR-Ab miał podobny przebieg w czasie, przy czym maksymalny średni procentowy spadek wyniósł 58% po upływie tygodnia od ostatniego wlewu, a powrót do stężenia wyjściowego nastąpił 7 tygodni po ostatnim wlewie. Podobne zmiany zaobserwowano w drugim cyklu badania.

Postać podskórna

Zmniejszenie stężenia AchR-Ab następowało po porównywalnym czasie jak stężenie całkowitego IgG i było podobne w grupach otrzymujących efgartigimod alfa podskórnie i dożylnie. Maksymalne średnie procentowe zmniejszenie stężeń AchR-Ab wynoszące 62,2% i 59,6% zaobserwowano tydzień po ostatnim podaniu w grupie otrzymującej efgartigimod alfa, odpowiednio, podskórnie i dożylnie. Zarówno w grupie otrzymującej efgartigimod alfa podskórnie, jak i dożylnie, zmniejszenie całkowitego poziomu IgG i AchR-Ab było powiązane z odpowiedzią kliniczną, mierzoną jako zmiana całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową (patrz ryc. 1).

Rycina 1. Zależność pomiędzy całkowitymi IgG i AchR-Ab oraz całkowitym wynikiem w skali MG-ADL w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab leczonej efgartigimodem alfa podawanym podskórnie (1A) i efgartigimodem alfa podawanym dożylnie (1B) (badanie ARGX-113-2001)



Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Postać dożylna

Skuteczność efgartigimodu alfa w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG) badano w 26-tygodniowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (ARGX-113-1704).

W tym badaniu pacjenci musieli spełnić podczas badania przesiewowego wymienione poniżej główne kryteria:

- klasyfikacja kliniczna według Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA): klasa II, III lub IV;
- dodatni lub ujemny wynik testów serologicznych na przeciwciała przeciwko AchR;
- całkowity wynik MG-działania życia codziennego (MG-ADL) ≥ 5 ;
- przyjmowanie przed badaniem przesiewowym stałych dawek leków stosowanych w terapii MG, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy (AChE), steroidowego lub niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego (NSIST), w terapii skojarzonej lub monoterapii [z uwzględnieniem NSIST, ale bez ograniczenia do azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu];
- stężenie przeciwciał IgG wynoszące co najmniej 6 g/l.

Z badań zostali wykluczeni: pacjenci z gMG klasy V według MGFA; pacjenci z udokumentowanym brakiem odpowiedzi klinicznej na PLEX; pacjenci leczeni PLEX, IVIg jeden miesiąc i przeciwciałami monoklonalnymi sześć miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz pacjenci z aktywnym (ostrym lub przewlekłym) zakażeniem wirusowym zapaleniem wątroby typu B, seropozytywni pod względem wirusa zapalenia wątroby typu C oraz z rozpoznaniem AIDS.

Do badania włączono w sumie 167 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej efgartigimod alfa podawany dożylnie (n = 84) lub placebo (n = 83). Charakterystyka wyjściowa badanych grup była podobna, w tym pod względem mediany wieku w momencie rozpoznania [45 (19-81) lat], płci [większość stanowiły kobiety; 75% (efgartigimod alfa) oraz 66% (placebo)], rasy [większość pacjentów była rasy białej; 84,4%] i mediany czasu od rozpoznania [8,2 lat (efgartigimod alfa) oraz 6,9 lat (placebo)].

Większość pacjentów (77% w każdej grupie) uzyskała wynik dodatni na obecność przeciwciał przeciwko AchR (AchR-Ab), natomiast 23% pacjentów uzyskało wynik ujemny na obecność AchR-Ab.

Podczas badania ponad 80% pacjentów w każdej grupie otrzymywało inhibitory AChE, ponad 70% w każdej grupie badanej otrzymywało steroidy, a około 60% w każdej grupie badanej otrzymywało leki NSIST w stałych dawkach. W momencie włączenia do badania około 30% pacjentów w każdej grupie badanej nie przyjmowało wcześniej leków NSIST.

Mediana całkowitego wyniku w skali MG-ADL wyniosła 9,0 w obu grupach badanych, a mediana całkowitego wyniku w skali Miastenia gravis ilościowa (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) wyniosła, odpowiednio, 17 i 16 w grupie otrzymującej efgartigimod alfa i placebo.

Pacjenci byli leczeni efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. raz na tydzień przez 4 tygodnie i otrzymali maksymalnie 3 cykle leczenia.

Skuteczność efgartigimodu alfa mierzono za pomocą skali Miastenia rzekomoporażna-specyficzne działania życia codziennego (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living, MG-ADL), która ocenia wpływ gMG na codzienne czynności. Całkowity wynik może wynosić od 0 do 24, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W tym badaniu za osobę z odpowiedzią w skali MG-ADL uznawano pacjenta z ≥ 2 -punktową redukcją całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja następowała nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Skuteczność efgartigimodu alfa mierzono również za pomocą łącznego wyniku w skali QMG. Jest to system oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W tym badaniu za osobę z odpowiedzią w skali QMG uznawano pacjenta z ≥ 3 -punktową redukcją całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja nastąpiła nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia (C1) między grupami badanymi w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było porównanie odsetka osób z odpowiedzią w skali QMG podczas cyklu C1 między obiema grupami badanymi wśród pacjentów seropozytywnych AchR-Ab.

Tabela 2. Osoby z odpowiedzią w skalach MG-ADL i QMG podczas cyklu 1. w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Populacja	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Wartość P	Różnica efgartigimod alfa – placebo (95% CI)
MG-ADL	AchR-Ab seropozytywny	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AchR-Ab seropozytywny	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AchR-Ab = przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholino; MG-ADL = MG-działania życia codziennego; QMG = miastenia gravis ilościowa; mITT = modified intent-to-treat (zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem); n = liczba pacjentów, dla których zgłoszono spostrzeżenia; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy; CI = przedział ufności;

Regresja logistyczna stratyfikowana pod kątem statusu AchR-Ab (jeśli dotyczy), pochodzenia japońskiego / niejapońskiego i standardu opieki medycznej, z wyjściowymi wartościami w skali

MG-ADL / QMG jako współzmiennymi

Dokładna dwustronna wartość p

Analizy pokazują, że podczas drugiego cyklu leczenia odsetki osób z odpowiedzią w skali MG-ADL były podobne do występujących podczas pierwszego cyklu leczenia (patrz tabela 3).

Tabela 3. Osoby z odpowiedzią w skalach MG-ADL i QMG podczas cyklu 2. w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Populacja	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	AchR-Ab seropozytywny	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	AchR-Ab seropozytywny	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AchR-Ab = przeciwciało przeciwko receptorowi acetylocholino; MG-ADL = MG-działania życia codziennego; QMG = miastenia gravis ilościowa; mITT = modified intent-to-treat (zmodyfikowana populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem); n = liczba pacjentów, dla których zgłoszono spostrzeżenia; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy.

Zgodnie z danymi badawczymi początek odpowiedzi zaobserwowano w ciągu 2 tygodni od pierwszego wlewu u 37/44 (84%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w grupie z odpowiedzią w skali MG-ADL, seropozytywnych pod względem AchR-Ab.

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (ARGX-113-1704), najwcześniejszy możliwy czas do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia wynosił 8 tygodni po początkowym wlewie w pierwszym cyklu leczenia. W całej populacji średni czas do drugiego cyklu leczenia w grupie leczonej efgartigimodem alfa podawanym dożylnie wynosił 13 tygodni (SD 5,5 tygodnia), a mediana czasu wynosiła 10 tygodni (8-26 tygodni) od początkowego wlewu w pierwszym cyklu leczenia. W otwartym badaniu kontynuacyjnym (ARGX-113-1705) najwcześniejszy możliwy czas rozpoczęcia kolejnych cykli leczenia wynosił 7 tygodni.

U pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, czas trwania poprawy klinicznej wynosił 5 tygodni u 5/44 (11%) pacjentów, 6-7 tygodni u 14/44 (32%) pacjentów, 8-11 tygodni u 10/44 (23%) pacjentów i 12 tygodni lub więcej u 15/44 (34%) pacjentów.

Postać podskórna

Przeprowadzono 10-tygodniowe, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie w grupach równoległych (ARGX-113-2001) z udziałem dorosłych pacjentów z gMG w celu oceny równoważności działania farmakodynamicznego efgartigimodu alfa podawanego podskórnie w porównaniu z efgartigimodem alfa podawanym dożylnie. Główne kryteria włączenia i wykluczenia były takie same, jak w badaniu ARGX-113-1704.

Łącznie 110 pacjentów zostało randomizowanych i otrzymało jeden cykl podawania efgartigimodu alfa raz w tygodniu przez 4 tygodnie: podskórnie w dawce 1 000 mg (n = 55) lub dożylnie w dawce 10 mg/kg mc. (n = 55). Większość pacjentów wykazała dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko AchR (AchR-Ab): 45 pacjentów (82%) w grupie efgartigimodu alfa podawanego podskórnie i 46 pacjentów (84%) w grupie efgartigimodu alfa podawanego dożylnie. Wszyscy pacjenci przed badaniem przesiewowym przyjmowali stałe dawki MG, które obejmowały inhibitory AChE, steroidy lub NSIST, w skojarzeniu lub w monoterapii.

Charakterystyka wyjściowa w obu grupach leczenia była podobna.

Podczas badania ponad 80% pacjentów w każdej grupie otrzymywało inhibitory AChE, ponad 60% pacjentów w każdej grupie otrzymywało steroidy, a około 40% w każdej grupie leczonej otrzymywało NSIST, w stałych dawkach. W momencie włączenia do badania około 56% pacjentów w każdej grupie leczenia nie miało wcześniej kontaktu z NSIST.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było porównanie procentowego zmniejszenia całkowitego poziomu IgG w stosunku do wartości wyjściowych w 29. dniu pomiędzy grupami leczenia w całej populacji. Wyniki w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab wykazują równoważność efgartigimodu alfa podawanego podskórnie z efgartigimodem alfa podawanym dożylnie (patrz Tabela 4).

Tabela 4. Analiza ANCOVA procentowej zmiany całkowitego poziomu IgG w stosunku do wartości wyjściowych w 29. dniu w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

Efgartigimod alfa SC			Efgartigimod alfa IV			Różnica Efgartigimod alfa SC – Efgartigimod alfa IV		
N	LS Średnia	95% CI	N	LS Średnia	95% CI	LS średniej różnicy	95% CI	Wartość p
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AchR-Ab = przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino; ANCOVA = analiza kowariancji;
CI = przedział ufności; SC = podskórnie; IV = dożylnie; LS = wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów;
mITT = zmodyfikowany zbiór danych do analizy zgodnej z zamiarem leczenia; N = liczba pacjentów w grupie, którzy zostali uwzględnieni w analizie ANCOVA.

Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były porównania odsetków osób z odpowiedziami w skali MG-ADL i QMG, jak określono w badaniu ARGX-113-1704, w obu grupach leczenia. Wyniki w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Osoby z odpowiedziami w 29. dniu w skali MG-ADL i QMG w populacji seropozytywnej pod względem AchR-Ab (zestaw do analizy mITT)

	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	Efgartigimod alfa IV n/N (%)	Różnica Efgartigimod alfa SC – Efgartigimod alfa IV (95% CI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 do 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 do 35,4)

AchR-Ab = przeciwciała receptora acetylocholino; skala MG-ADL = MG-działania życia codziennego; skala QMG = miastenia gravis ilościowa; S.C. = podskórnie; IV = dożylnie; mITT = zmodyfikowany zamiar leczenia; n = liczba pacjentów, u których zgłoszono obserwację; N = liczba pacjentów w zestawie do analizy; CI = przedział ufności.

Dane eksploracyjne pokazują, że początek odpowiedzi zaobserwowano w ciągu 2 tygodni od pierwszego podania u 28/32 (88%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym podskórnie i u 27/33 (82%) pacjentów leczonych efgartigimodem alfa podawanym dożylnie w grupie osób seropozytywnych pod względem AchR-Ab z odpowiedziami w skali MG-ADL.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Vyvgart w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miastonii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji szacowana dostępność biologiczna efgartigimodu alfa w dawce 1 000 mg podawanego podskórnie wynosi 77%.

Średnie C_{min} w stanie stacjonarnym po 4 podaniach raz w tygodniu efgartigimodu alfa 1 000 mg podskórnie i efgartigimodu alfa 10 mg/kg mc. dożylnie wynosiło, odpowiednio, 22,0 µg/ml (37% CV) i 14,9 µg/ml (43% CV). Wartości AUC_{0-168h} efgartigimodu alfa po podaniu jednego cyklu leczenia w dawce 1 000 mg podskórnie i 10 mg/kg mc. dożylnie były porównywalne.

Dystrybucja

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji zdrowych ochotników i pacjentów objętość dystrybucji wynosi 18 l.

Metabolizm

Oczekuje się, że efgartigimod alfa będzie rozkładany przez enzymy proteolityczne na małe peptydy i aminokwasy.

Eliminacja

Końcowy okres półtrwania wynosi 80 do 120 godzin (3 do 5 dni). Określony na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji klirens wynosi 0,128 l/h. Masa cząsteczkowa efgartigimodu alfa wynosi około 54 kDa, co stanowi wartość graniczną filtrowania cząsteczek przez nerki.

Liniowość lub nieliniowość

Profil farmakokinetyczny efgartigimodu alfa jest liniowy, niezależnie od dawki lub czasu, a jego akumulacja jest minimalna.

Populacje specjalne

Wiek, płeć, rasa i masa ciała

Wiek (19-84 lat), płeć, rasa i masa ciała nie miały wpływu na farmakokinetykę efgartigimodu alfa.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Użycie markera czynności nerek – szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej [eGFR] – jako współzmiennych w analizie danych farmakokinetycznych populacji wykazało zmniejszony klirens, skutkujący ograniczonym zwiększeniem ekspozycji, u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). Nie zaleca się specjalnego dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie ma wystarczających danych dotyczących wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) i ciężkich zaburzeń czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na parametry farmakokinetyczne efgartigimodu alfa.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Użycie markerów czynności wątroby jako współzmiennych w analizie danych farmakokinetycznej populacji nie wykazało żadnego wpływu na farmakokinetykę efgartigimodu alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nad rozrodczością przeprowadzonych na szczurach i królikach dożylne podawanie efgartigimodu alfa nie powodowało niepożądanego wpływu na płodność i ciążę ani nie obserwowano działania teratogennego do poziomów dawek odpowiadających 11-krotności (szczury) i 56-krotności (króliki) ekspozycji po dawce u ludzi wynoszącej 10 mg/kg mc. w oparciu o AUC.

Rakotwórczość i genotoksyczność

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze i genotoksyczne efgartigimodu alfa.

Hialuronidaza występuje w większości tkanek ludzkiego ciała. Dane niekliniczne dotyczące rekombinowanej hialuronidazy ludzkiej, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, w tym farmakologicznych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję rHuPH20 wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód u myszy przy dużym narażeniu ogólnoustrojowym, natomiast nie wykazały potencjału teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20)
Chlorowodorek L-argininy
L-histydyna

Chlorowodorek L-histydyny jednowodny
L-metionina
Polisorbat 80 (E433)
Chlorek sodu
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Nieotwartą ampułkostrzykawkę pacjent może przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 1 miesiąca od wyjęcia jej z lodówki lub do upływu daty ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Z punktu widzenia mikrobiologii, produkt należy niezwłocznie zużyć. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 ml roztworu w jednorazowej ampułkostrzykawce (szkło typu I) z gumowym korkiem i gumową nasadką.

Wielkość opakowania:

1 ampułkostrzykawka

4 ampułkostrzykawki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Vyvgart jest dostępny w postaci gotowego do użycia roztworu w jednorazowej ampułkostrzykawce. Produktu leczniczego nie trzeba rozcieńczać.

Sprawdzić wzrokowo, czy zawartość ampułkostrzykawki ma żółtawy, przezroczysty do opalizującego kolor i jest pozbawiona cząstek stałych. W razie zaobserwowania widocznych cząstek ampułkostrzykawki nie wolno używać.

Po wyjęciu ampułkostrzykawki z lodówki należy odczekać co najmniej 30 minut przed wstrzyknięciem, aby roztwór osiągnął temperaturę pokojową (patrz punkt 4.2). Po przygotowaniu leku do wstrzyknięcia należy go niezwłocznie podać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1674/003
EU/1/22/1674/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA / WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ
SUBSTANCJI CZYNNEJ / BIOLOGICZNYCH
SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY / WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI
ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA / WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ / BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY / WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy / wytwórców biologicznej substancji czynnej / biologicznych substancji czynnych

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

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Stany Zjednoczone Ameryki

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego / wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
efgartigimod alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ / SUBSTANCJI CZYNNYCH

400 mg/20 ml
Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 400 mg efgartigimodu alfa

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: diwodorofosforan sodu jednowodny; wodorofosforan disodowy bezwodny; chlorek sodu; chlorowodorek argininy; polisorbit 80; woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA / DROGI PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1674/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA / DROGI PODANIA

Vyvgart 20 mg/ml jałowy koncentrat
efgartigimod alfa
Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg/20 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Nie wstrząsać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vyvgart 1 000 mg roztwór do wstrzykiwań
efgartigimod alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ / SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka zawiera 1 000 mg/5,6 ml efgartigimodu alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana hialuronidaza ludzka, L-histydyna, chlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-metionina, polisorbat 20, chlorek sodu, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA / DROGI PODANIA

Do stosowania podskórnego.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1674/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

vyvgart 1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA / DROGI PODANIA

Vyvgart 1 000 mg wstrzyknięcie
efgartigimod alfa
Podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5,6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Vyvgart 1 000 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
efgartigimod alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ / SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 1 000 mg efgartigimodu alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: rekombinowana hialuronidaza ludzka, chlorowodorek L-argininy, L-histydyna, chlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-metionina, polisorbat 80, chlorek sodu, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka
4 ampułkostrzykawki

5. SPOSÓB I DROGA / DROGI PODANIA

Do stosowania podskórnego.
Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA / NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1674/003 1 ampułkostrzykawka
EU/1/22/1674/004 4 ampułkostrzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

vyvgart 1 000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA TYLNEJ STRONIE TACKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vyvgart 1 000 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
efgartigimod alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

argenx (jako logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Informacje dotyczące przechowywania znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.
Nie wstrząsać.
Tylko do jednorazowego stosowania.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA STRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA / DROGI PODANIA

Vyvgart 1 000 mg wstrzyknięcie
efgartigimod alfa
s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vyvgart 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji efgartigimod alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vyvgart i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyvgart
3. Jak stosować lek Vyvgart
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vyvgart
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vyvgart i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vyvgart

Lek Vyvgart zawiera substancję czynną o nazwie efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa wiąże się z białkiem w organizmie pacjenta, zwanym noworodkowym receptorem Fc (FcRn), i je blokuje. Blokując FcRn, efgartigimod alfa zmniejsza stężenie autoprzeciwciał IgG. Są to białka układu odpornościowego, które omyłkowo atakują części własnego organizmu pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Vyvgart

Lek Vyvgart stosuje się razem z terapią standardową w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG). Jest to choroba autoimmunologiczna, która powoduje osłabienie mięśni. Choroba gMG może wpływać na wiele grup mięśni w całym ciele. Choroba ta może również prowadzić do duszności, skrajnego zmęczenia i trudności w połykaniu.

U pacjentów z chorobą gMG autoprzeciwciała IgG atakują i uszkadzają białka komórek nerwowych zwane receptorami acetylocholino. Z powodu tego uszkodzenia nerwy nie są w stanie powodować prawidłowego kurczenia się mięśni, co prowadzi do osłabienia mięśni i trudności w poruszaniu się. Wiążąc się z białkiem FcRn i zmniejszając poziom autoprzeciwciał, lek Vyvgart może poprawić zdolność mięśni do skurczu i zmniejszyć objawy choroby oraz jej wpływ na codzienną aktywność.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyvgart

Kiedy nie stosować leku Vyvgart

- jeśli pacjent ma uczulenie na efgartigimod alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vyvgart należy omówić to z lekarzem.

Klasa V MGFA

Jeśli pacjent jest podłączony do respiratora z powodu osłabienia mięśni w przebiegu uogólnionej miastenii rzekomoporaźnej (przełom miasteniczny), lekarz prowadzący może nie przepisać tego leku.

Zakażenia

Stosowanie leku Vyvgart może zmniejszyć naturalną odporność na zakażenia. Dlatego przed rozpoczęciem stosowania leku Vyvgart należy poinformować lekarza o wszelkich zakażeniach, jakie występują u pacjenta.

Reakcje na infuzję i reakcje alergiczne

Lek Vyvgart zawiera białko, które może powodować u niektórych osób reakcje, takie jak wysypka lub swędzenie. Lek Vyvgart może powodować reakcję anafilaktyczną (poważną reakcję alergiczną). Jeśli w trakcie wlewu lub po jego zakończeniu wystąpią objawy reakcji alergicznej, takie jak obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie albo przełykanie, duszności, uczucie utraty świadomości lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Podczas podawania leku i przez 1 godzinę po tym zabiegu pacjent będzie monitorowany pod kątem objawów reakcji na infuzję lub reakcji alergicznej.

Szczepienia

Jeśli pacjent otrzymał szczepionkę w ciągu ostatnich 4 tygodni lub jeśli planuje zaszczepić się w najbliższej przyszłości, powinien poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność produktu Vyvgart nie zostały ustalone w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych środków ostrożności wymaganych w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Lek Vyvgart a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Vyvgart wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Vyvgart zawiera sól

Ten lek zawiera 67,2 mg sodu (główny składnik soli kuchennej / stołowej) w każdej fiołce. Odpowiada to 3,4% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia sodu dla osoby dorosłej. Ten lek będzie następnie przygotowywany do podania z roztworem zawierającym sól, co należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do całkowitego dziennego spożycia sodu przez pacjenta ze wszystkich źródeł.

Lek Vyvgart zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 4,1 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce, co odpowiada 0,2 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku jakichkolwiek znanych alergii należy poinformować lekarza.

3. Jak stosować lek Vyvgart

Lek zostanie podany przez lekarza lub innego pracownika służby zdrowia. Pracownik służby zdrowia najpierw rozcieńczy lek. Uzyskany w ten sposób roztwór będzie przez 1 godzinę podawany z worka do kroplówki przez dren bezpośrednio do jednej z żył pacjenta.

Jaką dawkę leku Vyvgart będzie otrzymywać pacjent i jak często

Otrzymana dawka będzie zależeć od masy ciała pacjenta i będzie podawana cyklicznie – jeden wlew na tydzień przez 4 tygodnie. Lekarz określi, kiedy potrzebne są dalsze cykle leczenia. Instrukcje dla pracowników służby zdrowia dotyczące prawidłowego stosowania tego leku znajdują się na końcu tego dokumentu.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Vyvgart

W razie podejrzenia, że przypadkowo podano większą dawkę leku Vyvgart niż przepisana, należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Pominięcie wizyty z podaniem leku Vyvgart

W razie pominięcia wizyty należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady i zapoznać się z poniższym punktem „Przerwanie stosowania leku Vyvgart”.

Przerwanie stosowania leku Vyvgart

Przerwanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Vyvgart może spowodować nawrót objawów choroby gMG. Przed przerwaniem stosowania leku Vyvgart należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz omówi możliwe skutki uboczne i zagrożenia. Lekarz będzie chciał też dokładnie monitorować stan zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem leku Vyvgart.

Należy natychmiast poinformować lekarza w razie stwierdzenia:

objawów ciężkiej reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej), takich jak obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie, duszności, uczucie utraty świadomości lub wysypka skórna w trakcie wlewu lub po jego zakończeniu.

W razie wątpliwości dotyczących poniższych działań niepożądanych należy poprosić lekarza o ich wyjaśnienie.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- infekcje nosa i gardła (górnych dróg oddechowych).

Często (może dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- ból lub pieczenie podczas oddawania moczu, co może być oznaką infekcji dróg moczowych
- zapalenie dróg oddechowych w płucach (zapalenie oskrzeli)
- bóle mięśniowe
- ból głowy podczas lub po zakończeniu podawania leku Vyvgart
- nudności.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcje alergiczne podczas wlewu lub po jego zakończeniu:
 - obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie
 - błądź skóry, spowolnione lub przyspieszone tętno albo uczucie utraty świadomości

- nagła wysypka, świąd lub pokrzywka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vyvgart

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku w razie zauważenia widocznych cząstek i (lub) zmiany koloru płynu w fiolce.

Po rozcieńczeniu należy niezwłocznie użyć lek, a wlew (kroplówkę) należy zakończyć w ciągu 4 godzin od rozcieńczenia. Przed podaniem rozcieńczony lek powinien osiągnąć temperaturę pokojową. Wlew należy zakończyć w ciągu 4 godzin od wyjęcia z lodówki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vyvgart

Substancją czynną leku jest efgartigimod alfa.

- Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml).

Pozostałe składniki to:

- diwodorofosforan sodu, jednowodny
- wodorofosforan disodowy, bezwodny
- chlorek sodu
- chlorowodorek argininy
- polisorbit 80 (E433)
- woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Vyvgart i co zawiera opakowanie

Lek Vyvgart jest dostępny w postaci jałowego koncentratu do wlewów dożylnych (IV) (20 ml w fiolce – opakowanie 1 szt.).

Lek Vyvgart jest płynem. Jest bezbarwny do lekko żółtego, przezroczysty do prawie przezroczystego.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Wytwórca

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien/Eesti

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfofl@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

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

España

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

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

France

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

Polska

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

Hrvatska

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

Portugal

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

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

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

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

România

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

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja użytkowania dla pracowników służby zdrowia stosujących lek Vyvgart

1. Jak dostarczany jest produkt Vyvgart?

Każda fiolka zawiera 400 mg efgartigimodu alfa o stężeniu 20 mg/ml do rozcieńczenia w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

2. Przed podaniem produktu

Rekonstytucję i rozcieńczanie należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrych praktyk medycznych, szczególnie z zachowaniem zasad aseptyki.

Produkt Vyvgart powinien być przygotowany do podania przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia z zastosowaniem techniki aseptycznej.

Korzystając ze wzoru z poniższej tabeli, należy obliczyć poniższe parametry:

- wymaganą dawkę produktu leczniczego Vyvgart określoną na podstawie masy ciała pacjenta i zalecanej dawki 10 mg/kg. Dla pacjentów o masie ciała powyżej 120 kg do obliczenia dawki należy przyjąć masę ciała 120 kg. Maksymalna całkowita dawka na wlew wynosi 1 200 mg. Każda fiolka zawiera 400 mg efgartigimodu alfa w stężeniu 20 mg/ml;
- liczbę potrzebnych fiolek;
- objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Całkowita objętość rozcieńczonego produktu leczniczego wynosi 125 ml.

Tabela 1. Wzór

Krok 1 – Obliczenie dawki (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{masa (kg)}$
Krok 2 – Obliczenie objętości koncentratu (ml)	$\text{dawka (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Krok 3 – Obliczenie liczby fiolek	$\text{objętość koncentratu (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Krok 4 – Obliczenie objętości roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (ml)	$125 \text{ ml} - \text{objętość koncentratu (ml)}$

3. Przygotowanie i podawanie produktu

- Nie podawać produktu Vyvgart we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa.
- Produkt Vyvgart należy podawać wyłącznie poprzez wlew dożylny, jak opisano poniżej.

Przygotowanie

- Sprawdzić wzrokowo, czy zawartość fiolek jest przezroczysta do lekko opalizującej, bezbarwna do lekko żółtej i pozbawiona cząstek stałych. W razie zauważenia widocznych cząstek i (lub) zmiany koloru płynu w fiolce, fiolkę należy wyrzucić. Nie potrząsać fiolkami.
- Stosując technikę aseptyczną podczas przygotowywania rozcieńczonego roztworu:
 - Delikatnie pobrać wymaganą ilość produktu Vyvgart z odpowiedniej liczby fiolek za pomocą jałowej strzykawki i igły. Wyrzucić częściowo opróżnione i puste fiolki.
 - Obliczoną dawkę produktu przenieść do worka infuzyjnego.
 - Rozcieńczyć pobrany produkt, dodając obliczoną ilość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby uzyskać całkowitą objętość płynu wynoszącą 125 ml.
 - Delikatnie, **bez wstrząsania**, odwrócić worek infuzyjny zawierający rozcieńczony produkt, aby zapewnić dokładne wymieszanie produktu i rozcieńczalnika.

- Roztwór efgartigimodu alfa rozcieńczony w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań można podawać z użyciem worków wykonanych z polietylenu (PE), polichlorku winylu (PVC), octanu etylenowo-winylowego (EVA) i kopolimerów etylenowo-polipropylenowych (worki poliolefinowe) oraz z użyciem linii infuzyjnych, wykonanych z PE, PVC i poliuretanu / polipropylenu, z filtrami wykonanymi z poliuretanu (PUR) lub PVC wyposażonymi w membranę z polieterosulfonu (PES) lub poli(fluorku winylidenu) (PVDF).

Podawanie

- Produkt Vyvgart powinien być podawany we wlewie dożylnym przez pracownika służby zdrowia. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani we wstrzyknięciu bolusa.
- Przed podaniem sprawdzić wzrokowo roztwór pod kątem występowania cząstek stałych.
- Podać poprzez wlew łącznie 125 ml rozcieńzonego produktu leczniczego w ciągu 1 godziny, z użyciem filtra 0,2 µm. Podać całą objętość roztworu. Po podaniu produktu linię infuzyjną przepłukać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
- Produkt podawać niezwłocznie po rozcieńczeniu, a wlew rozcieńzonego roztworu zakończyć w ciągu 4 godzin od rozcieńczenia.
- Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w trakcie użytkowania przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z punktu widzenia mikrobiologii, produkt należy niezwłocznie zużyć, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie zużyty, za czas i warunki przechowywania w trakcie użytkowania odpowiada użytkownik. Nie zamrażać. Przed podaniem rozcieńczony produkt leczniczy powinien osiągnąć temperaturę pokojową. Wlew należy zakończyć w ciągu 4 godzin od wyjęcia z lodówki. Rozcieńzonego produktu leczniczego nie należy podgrzewać w żaden inny sposób niż poprzez odczekanie, aż osiągnie temperaturę otoczenia.
- W razie wystąpienia reakcji na infuzję, wlew należy spowolnić, przerwać lub zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym.
- Nie należy wstrzykiwać innych produktów leczniczych do portów bocznych infuzji ani mieszać z produktem Vyvgart.

4. Postępowanie z produktem i jego przechowywanie

Fiolki przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) do czasu użycia. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vyvgart 1 000 mg roztwór do wstrzykiwań efgartigimod alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vyvgart i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyvgart
3. Jak stosować lek Vyvgart
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vyvgart
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vyvgart i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vyvgart

Lek Vyvgart zawiera substancję czynną o nazwie efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa wiąże się z białkiem w organizmie pacjenta, zwanym noworodkowym receptorem Fc (FcRn), i je blokuje. Blokując FcRn, efgartigimod alfa zmniejsza stężenie autoprzeciwciał przeciwko immunoglobulinie G (IgG). Są to białka układu odpornościowego, które omyłkowo atakują części własnego organizmu pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Vyvgart

Lek Vyvgart stosuje się razem z terapią standardową w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG). Jest to choroba autoimmunologiczna, która powoduje osłabienie mięśni. Choroba gMG może wpływać na wiele grup mięśni w całym ciele. Choroba ta może również prowadzić do duszności, skrajnego zmęczenia i trudności w połykaniu.

U pacjentów z chorobą gMG autoprzeciwciała IgG atakują i uszkadzają białka komórek nerwowych zwane receptorami acetylocholino. Z powodu tego uszkodzenia nerwy nie są w stanie powodować prawidłowego kurczenia się mięśni, co prowadzi do osłabienia mięśni i trudności w poruszaniu się. Wiążąc się z białkiem FcRn i zmniejszając poziom autoprzeciwciał, lek Vyvgart może poprawić zdolność mięśni do skurczu i zmniejszyć objawy choroby oraz jej wpływ na codzienną aktywność.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyvgart

Kiedy nie stosować leku Vyvgart

- jeśli pacjent ma uczulenie na efgartigimod alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vyvgart należy omówić to z lekarzem.

Klasa V MGFA

Jeśli pacjent jest podłączony do respiratora z powodu osłabienia mięśni w przebiegu uogólnionej miastenii rzekomoporaźnej (przełom miasteniczny), lekarz prowadzący może nie przepisać tego leku.

Zakażenia

Stosowanie leku Vyvgart może zmniejszyć naturalną odporność na zakażenia. Dlatego przed rozpoczęciem stosowania leku Vyvgart należy poinformować lekarza o wszelkich zakażeniach, jakie występują u pacjenta.

Reakcje na wstrzyknięcie i reakcje alergiczne

Lek Vyvgart zawiera białko, które może powodować u niektórych osób reakcje, takie jak wysypka lub swędzenie. Lek Vyvgart może powodować reakcję anafilaktyczną (poważną reakcję alergiczną). Jeśli w trakcie wstrzyknięcia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy reakcji alergicznej, takie jak obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie, duszności, uczucie utraty świadomości lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Szczepienia

Jeśli pacjent otrzymał szczepionkę w ciągu ostatnich 4 tygodni lub jeśli planuje zaszczepić się w najbliższej przyszłości, powinien poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność leku Vyvgart nie zostały ustalone w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych środków ostrożności wymaganych w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Lek Vyvgart a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Vyvgart wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Vyvgart zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w fiolce, to znaczy lek uważa się za „wolny od sodu”.

Lek Vyvgart zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 2,7 mg polisorbátu 20 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku jakichkolwiek znanych alergii należy poinformować lekarza.

3. Jak stosować lek Vyvgart

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Vyvgart będzie otrzymywał pacjent i jak często

Zalecana dawka to 1 000 mg podawane cyklicznie – jedno wstrzyknięcie na tydzień przez 4 tygodnie. Lekarz określi, kiedy potrzebne są dalsze cykle leczenia.

Jeśli pacjent stosuje już dożylnie leczenie lekiem Vyvgart i chce przejść na leczenie podskórne lekiem Vyvgart, na początku następnego cyklu leczenia powinien otrzymać wstrzyknięcie podskórne zamiast wlewu dożylnego.

Wstrzyknięcie leku Vyvgart

Lek Vyvgart podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnym*). Pacjent i jego lekarz powinni zdecydować, czy po odpowiednim przeszkoleniu pacjent lub jego opiekun mogą sami wstrzykiwać lek Vyvgart. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie należy wykonać w obecności lekarza. Ważne, aby nie próbować wstrzykiwać leku Vyvgart przed przeszkoleniem przez pracownika służby zdrowia.

W przypadku wstrzykiwania leku Vyvgart przez pacjenta lub jego opiekuna należy uważnie przeczytać instrukcję podawania znajdującą się na końcu tej ulotki (patrz „**Ważne instrukcje użycia**”), a następnie jej przestrzegać. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących samodzielnego wykonywania wstrzyknięć, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vyvgart

Lek Vyvgart jest podawany z jednej fiołki jednorazowego użytku; podanie zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne. Jednak w razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady.

Pominięcie dawki lub wizyty z podaniem leku Vyvgart

Należy pamiętać o następnej dawce. Ważne, aby stosować lek Vyvgart dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza.

- W razie pominięcia dawki w okresie trzech dni od planowanej daty przyjęcia, należy przyjąć lek natychmiast po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, a następnie postępować zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- W razie pominięcia dawki o więcej niż trzy dni należy zapytać lekarza, kiedy przyjąć następną dawkę.
- W razie pominięcia wizyty należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Vyvgart

Przerwanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Vyvgart może spowodować nawrót objawów choroby gMG. Przed przerwaniem stosowania leku Vyvgart należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz omówi możliwe skutki uboczne i zagrożenia. Lekarz będzie chciał też dokładnie monitorować stan zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem leku Vyvgart.

Należy natychmiast poinformować lekarza w razie stwierdzenia:

objawów reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej), takich jak obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie, duszności, uczucie utraty świadomości lub wysypka skórna w trakcie wstrzykiwania lub po jego zakończeniu.

W razie wątpliwości dotyczących poniższych działań niepożądanych należy poprosić lekarza o ich wyjaśnienie.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- infekcje nosa i gardła (górnych dróg oddechowych)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą obejmować zaczerwienienie, swędzenie, ból. Te reakcje w miejscu wstrzyknięcia są zwykle łagodne do umiarkowanych i zwykle występują w ciągu jednego dnia od wstrzyknięcia.

Często (może dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- ból lub pieczenie podczas oddawania moczu, co może być oznaką infekcji dróg moczowych
- zapalenie dróg oddechowych w płucach (zapalenie oskrzeli)
- bóle mięśniowe
- nudności.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne podczas wstrzykiwania lub po jego zakończeniu:
 - obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie
 - błądź skóry, spowolnione lub przyspieszone tętno albo uczucie utraty świadomości
 - nagła wysypka, świąd lub pokrzywka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vyvgart

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

W razie potrzeby nieotwarte fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez maksymalnie 3 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można ponownie włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania poza lodówką i w temperaturze pokojowej nie powinien przekraczać 3 dni.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vyvgart

- Substancją czynną leku jest efgartigimod alfa. Każda fiolka zawiera 1 000 mg efgartigimodu alfa w 5,6 ml. Każdy ml zawiera 180 mg efgartigimodu alfa.

- Pozostałe składniki to: rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20), L-histydyna, chlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-metionina, polisorbát 20 (E432), chlorek sodu, sacharoza, woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek Vyvgart zawiera sól”.

Jak wygląda lek Vyvgart i co zawiera opakowanie

Lek Vyvgart jest gotowym do użycia, żółtawym, przezroczystym do lekko mętnego roztworem, dostarczany jako roztwór do wstrzykiwań podskórnych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien/Eesti

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

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

Ελλάδα

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

Norge

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

España

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

Österreich

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

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

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ważne instrukcje dotyczące użytkowania

Vyvgart 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań
efgartigimod alfa
Stosowanie podskórne

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przed wstrzyknięciem leku Vyvgart należy przeczytać ze zrozumieniem niniejszą instrukcję użycia. Jeśli pacjent lub opiekun chcieliby sami podawać lek Vyvgart, zostaną przeszkoleni przez fachowy personel medyczny, jak wstrzykiwać lek Vyvgart. Przed pierwszym użyciem fachowy personel medyczny powinien pokazać pacjentowi lub opiekunowi, jak prawidłowo przygotować i wstrzyknąć lek Vyvgart. Uważa się za konieczne, aby pacjent lub opiekun zademonstrował prawidłowe samodzielne wykonanie wstrzyknięcia pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Ważne, aby nie podejmować prób wstrzykiwania leku, dopóki pacjent lub opiekun nie zostanie przeszkolony i nie będzie pewny, że rozumie, jak stosować lek Vyvgart. Wszelkie pytania należy kierować do fachowego personelu medycznego.

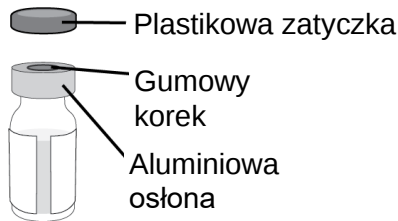
Ważne informacje, które należy znać przed wstrzyknięciem podskórnym leku Vyvgart

- **Wyłącznie do stosowania podskórnego.**
- Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **Nie** zachowywać fiolek na później, nawet jeśli nie są puste.
- **Nie** używać fiolki, jeśli występuje nietypowe zmętnienie roztworu lub widoczne są w nim cząstki stałe. Lek powinien mieć lekko żółty kolor, być przezroczysty do lekko mętnego.
- **Nie** potrząsać fiolką podczas stosowania.
- **Nie** używać uszkodzonych fiolek ani fiolek bez zatyczki ochronnej. Zgłosić i zwrócić takie fiolki do apteki.

Przechowywanie leku Vyvgart

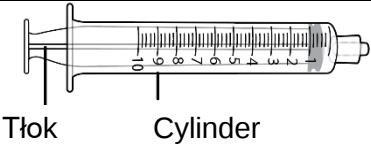
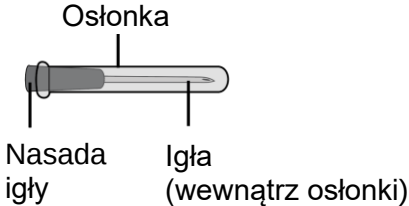
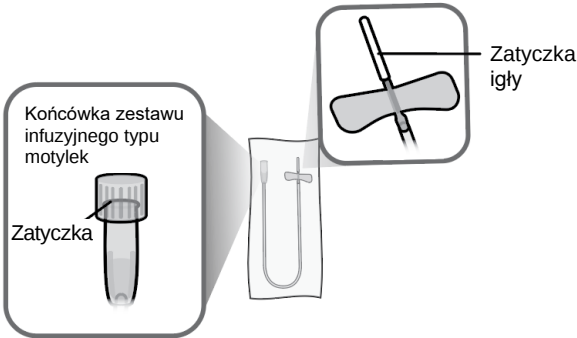
- Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).
- **Nie** zamrażać.
- W razie potrzeby nieotwarte fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez maksymalnie 3 dni. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nieotwarte fiolki można ponownie włożyć do lodówki. Całkowity czas przechowywania poza lodówką i w temperaturze pokojowej nie powinien przekraczać 3 dni.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca lek Vyvgart	 Plastikowa zatyczka Gumowy korek Aluminiowa osłona
Ulotka dołączona do opakowania i instrukcja stosowania leku Vyvgart	

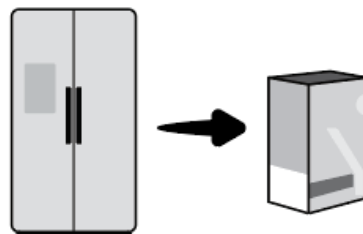
Dodatkowe materiały medyczne niedołączone do opakowania

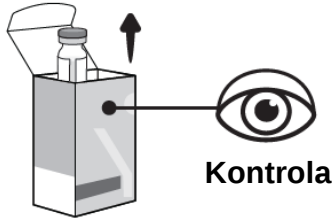
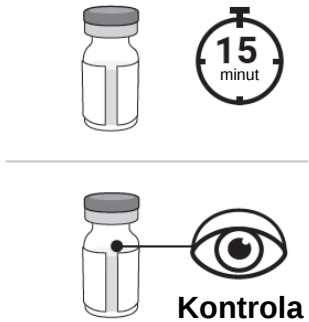
Dodatkowe materiały medyczne przechowywać w temperaturze pokojowej, w suchym miejscu

Gaziki nasączone alkoholem	
Strzykawka o pojemności 10 ml	
Igła transferowa o rozmiarze 18 G i długości ≥ 38 mm	
Zestaw infuzyjny typu motylek o rozmiarze 25 G, z drenem o długości 30 cm, o maksymalnej objętości napełniania 0,4 ml	
Jałowa gaza	
Plaster samoprzylepny	
Pojemnik na ostre przedmioty	

Przygotowanie do podania leku**Krok 1**

Wyjąć pudełko z fiolką z lodówki.



Krok 2 Wyjąć fiolkę z tekturowego pudełka i sprawdzić, czy: • fiolka nie jest pęknięta, uszkodzona, nie brakuje jej osłonki ochronnej ani nie wykazuje żadnych oznak uszkodzenia; • nie minął już termin ważności leku. Jeśli którykolwiek z powyższych warunków nie jest spełniony, nie wstrzykiwać leku i powiadomić aptekę.	
Krok 3 Odczekać co najmniej 15 minut, aż fiolka naturalnie ogrzeje się do temperatury pokojowej. Sprawdzić, czy lek w fiolce jest lekko żółty, przezroczysty lub lekko mętny i nie zawiera widocznych cząstek stałych. • Nie próbować podgrzewać fiolki w inny sposób niż pozostawiając ją w temperaturze pokojowej. • Nie potrząsać fiolką.	
Krok 4 Zebrać wszystkie dodatkowe materiały medyczne: • 2 gaziki nasączone alkoholem • 1 strzykawka o pojemności 10 ml • 1 igła transferowa o rozmiarze 18 G • 1 zestaw infuzyjny typu motylek o rozmiarze 25 G x 30 cm • 1 jałowa gaza • 1 plaster samoprzylepny • 1 pojemnik na ostre przedmioty (patrz krok 28)	
Krok 5 5a. Oczyszczyć obszar roboczy. 5b. Umyć ręce mydłem i dokładnie je wysuszyć.	5a)  5b) 

Przygotowanie strzykawki

Krok 6

Zdjąć plastikową zatyczkę ochronną z fiolki.

Aluminiowa osłona powinna pozostać na swoim miejscu.

Zatyczka



Krok 7

Przetrzeć gumowy korek nowym gazikiem nasączonym alkoholem.

Pozostawić do naturalnego wyschnięcia na co najmniej 30 sekund. **Nie** dmuchać na gumowy korek.

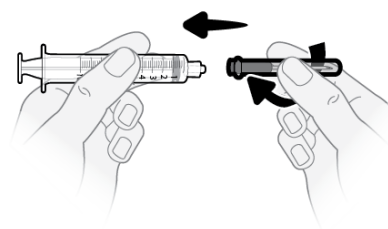


Krok 8

Wyjąć z opakowania strzykawkę i igłę transferową. Nałożyć igłę transferową na strzykawkę i przekręcić ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż igła zostanie mocno połączona ze strzykawką.

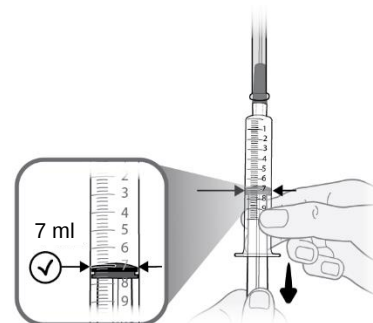
Nie dotykać końcówki strzykawki ani dolnej części igły, aby uniknąć ryzyka przeniesienia drobnoustrojów i zakażenia.

Nacisnąć i przekręcić



Krok 9

Powoli odciągnąć tłok i nabrać powietrza do strzykawki do pojemności 7 ml.



Krok 10

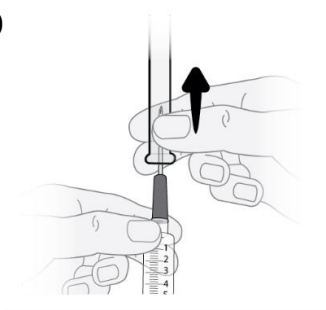
10a. Chwycić strzykawkę przy nasadce igły, w miejscu połączenia strzykawki z igłą.

10b. Chwycić nasadkę igły transferowej i ostrożnie zdjąć osłonkę igły prostym ruchem od siebie.

10c. Położyć nasadkę igły transferowej na czystej, płaskiej powierzchni.

- **Nie** wyrzucać osłonki. Po użyciu należy ją ponownie założyć na igłę i odłączyć igłę. Zachować jałowość igły:
- **Nie** dotykać igły ani jej końcówki.
- **Nie** dopuścić, aby końcówka igły po zdjęciu osłonki dotknęła czegokolwiek.

10b)



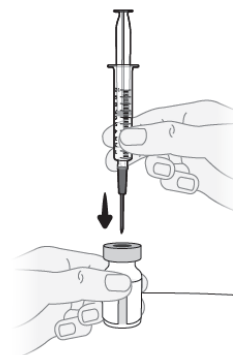
10c)



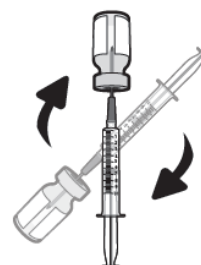
Krok 11

Trzymać fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni, a następnie wprowadzić igłę transferową przez środek zdezynfekowanego gumowego korka.

Nie przekłuwać gumowego korka fiolki więcej niż jeden raz, aby uniknąć wycieku.

**Krok 12**

Odwrócić fiolkę do góry dnem, trzymając igłę transferową w fiolce.

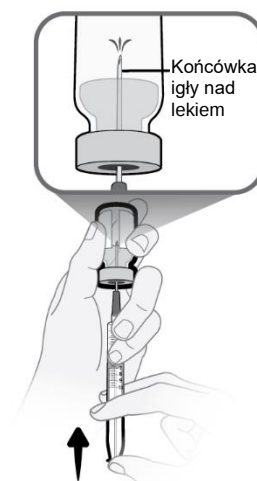
**Krok 13**

13a. Upewnić się, że igła transferowa w fiolce jest skierowana do góry, a końcówka igły znajduje się nad roztworem leku.

13b. Delikatnie nacisnąć tłok, aby wstrzyknąć całe powietrze ze strzykawki do pustej przestrzeni nad roztworem leku w fiolce.

13c. Naciskać palcem tłok strzykawki.

Nie wstrzykiwać powietrza do roztworu leku, ponieważ może to spowodować powstanie pęcherzyków powietrza lub piany.

**Krok 14**

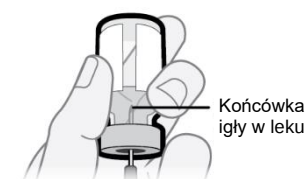
Napełnić strzykawkę w następujący sposób:

14a. Trzymając palec na tłoku strzykawki, przesunąć końcówkę igły transferowej do roztworu leku w szyjce fiolki (blisko zatyczki fiolki), tak aby końcówka igły znalazła się pod powierzchnią roztworu.

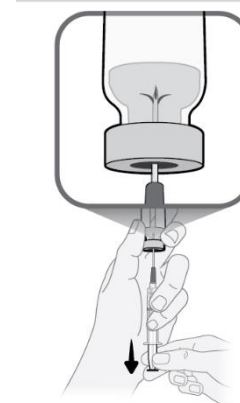
14b. Powoli odciągnąć tłok, utrzymując końcówkę igły transferowej w roztworze, aby uniknąć powstawania pęcherzyków powietrza i piany w strzykawce.

Napełnić strzykawkę całą zawartością fiolki.

14a)



14b)



Krok 15

Usunąć duże pęcherzyki powietrza, jeśli występują.

15a. Trzymając igłę transferową w fiolce, sprawdzić, czy w strzykawce nie występują duże pęcherzyki powietrza.

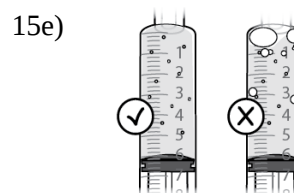
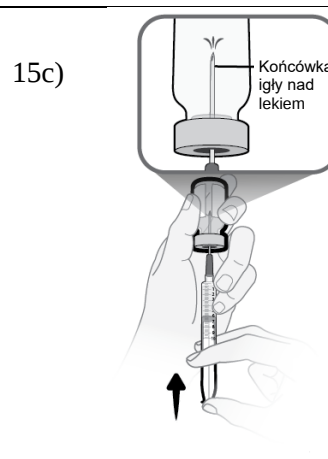
15b. Usunąć duże pęcherzyki powietrza, delikatnie stukając palcami w cylinder strzykawki, aż pęcherzyki powietrza uniosą się do górnej części strzykawki.

15c. Wysunąć końcówkę igły transferowej ponad roztwór leku, a następnie powoli nacisnąć tłok do góry, aby wypchnąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki.

15d. Aby usunąć resztki roztworu leku z fiolki, ponownie wsunąć końcówkę igły transferowej do roztworu i powoli odciągać tłok, aż cała zawartość fiolki znajdzie się w strzykawce.

15e. Powtarzać powyższe kroki, aż zostaną usunięte duże pęcherzyki powietrza.

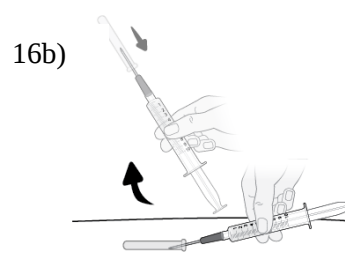
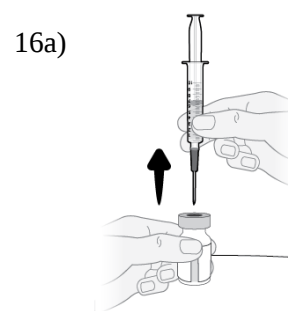
Jeśli nie można usunąć całego płynu z fiolki, należy odwrócić fiolkę dnem do dołu, aby pobrać pozostałą ilość.

**Krok 16**

16a. Odwrócić fiolkę dnem do dołu, a następnie wyjąć strzykawkę i igłę transferową z fiolki.

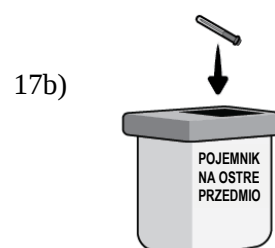
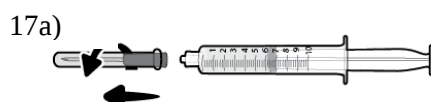
16b. Używając jednej ręki, wsunąć igłę transferową w osłonkę i unieść strzykawkę, aby zakryć igłę.

16c. Po osłonięciu igły transferowej nakręcić nasadę igły na strzykawkę, aby ją całkowicie zamocować.

**Krok 17**

17a. Delikatnie pociągnąć i przekręcić igłę transferową w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, aby zdjąć ją ze strzykawki.

17b. Wyrzucić igłę transferową do pojemnika na ostre przedmioty.



Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Vyvgart

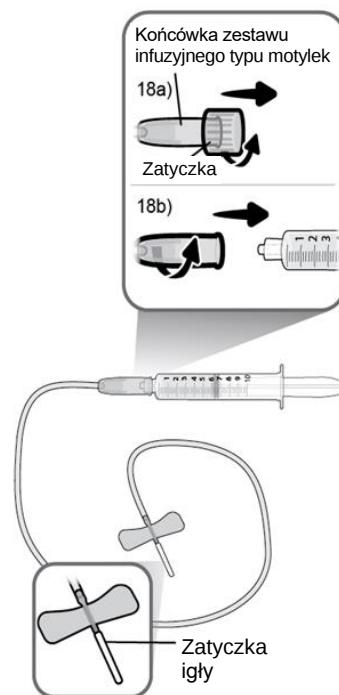
Krok 18

18a. Zdjąć zatyczkę z końcówki zestawu infuzyjnego typu motylek.

18b. Delikatnie wcisnąć końcówkę zestawu infuzyjnego typu motylek na strzykawkę i przekręcać w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do całkowitego połączenia.

Ostateczna konfiguracja strzykawki powinna wyglądać jak na rysunku po prawej stronie.

- **Nie** dotykać końcówki strzykawki.
- **Nie** zdejmować zatyczki igły.

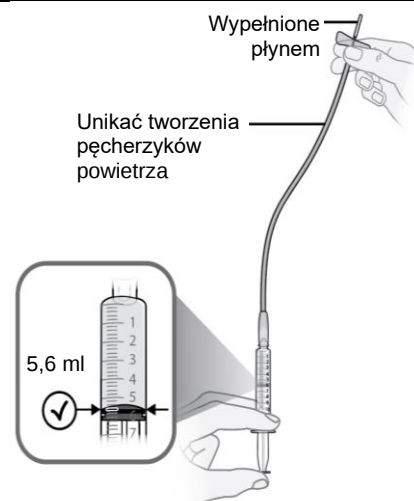


Krok 19

19a. Napełnić dren zestawu infuzyjnego typu motylek, delikatnie naciskając tłok strzykawki, aż tłok znajdzie się na wysokości oznaczenia 5,6 ml. Na końcu igły powinna pojawić się ciecz.

19b. Umieścić strzykawkę i dołączony do niej zestaw infuzyjny typu motylek na czystej, płaskiej powierzchni.

Nie wycierać nadmiaru roztworu leku wydostającego się z zestawu infuzyjnego podczas napełniania drenu.



Krok 20

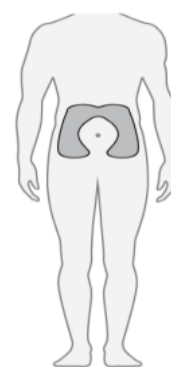
Wybrać miejsce wstrzyknięcia

- na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka

Za każdym razem wykonując wstrzyknięcie, wybrać inne miejsce (zmieniać rotacyjnie miejsce), aby złagodzić dyskomfort.

Uwaga:

Nie wstrzykiwać w miejsca, gdzie skóra jest czerwona, zasiniona, tkliwa, stwardniała ani w miejsca, w których występują znamiona lub blizny.



Krok 21

Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia nowym gazikiem nasączonym alkoholem. Wykonywać okrężne ruchy, przecierając w kierunku od wewnątrz na zewnątrz.

Pozostawić przetarte miejsce do wyschnięcia na powietrzu przez co najmniej 30 sekund.

Nie dotykać miejsca wstrzyknięcia po dezynfekcji.

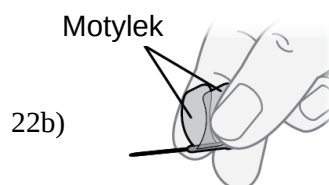
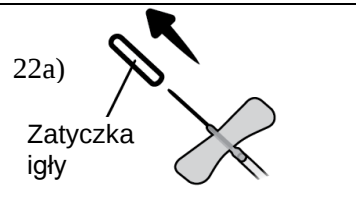
**Wstrzyknięcie leku Vyvgart****Krok 22**

22a. Ostrożnie zdjąć zatyczkę z igły zestawu infuzyjnego typu motylek.

22b. Złożyć skrzydełka zestawu infuzyjnego do góry i przytrzymać je kciukiem i palcem wskazującym, tak aby igła znalazła się pod skrzydełkami.

Uwaga:

Aby uniknąć zakażenia, należy upewnić się, że przed wkłuciem w skórę igła nie stykała się z żadnymi powierzchniami.

**Krok 23**

Wolną ręką chwycić fałd skóry wokół odkażonego miejsca i unieść go do góry. Należy chwycić taką ilość skóry, aby powstał fałd, w który można wprowadzić igłę.

Nie trzymać skóry zbyt mocno, aby uniknąć zasinień.

**Krok 24**

Wprowadzić igłę w środek złapanego obszaru skóry pod kątem około 45 stopni.

Uwaga:

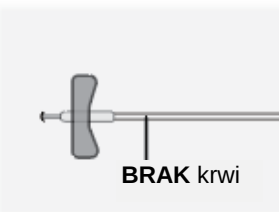
Igła powinna gładko wbić się w skórę. W razie wyczucia oporu można lekko wycofać igłę.

**Krok 25**

Sprawdzić zestaw infuzyjny. Upewnić się, że w rurce nie ma krwi.

Ważne:

W razie stwierdzenia obecności krwi delikatnie wycofać igłę, nie wyjmując jej ze skóry.



Krok 26

Wykonać wstrzyknięcie, naciskając ze stałą siłą tłok strzykawki, aż w strzykawce nie będzie leku. Odpowiada to wstrzyknięciu zalecanej dawki 5,6 ml. Wstrzyknięcie trwa zwykle od 30 do 90 sekund.

Uwaga:

- Jeśli pacjent odczuwa dyskomfort, lub jeśli jakakolwiek ilość leku spłynie z powrotem do drenu infuzyjnego, można wstrzykiwać wolniej.
- W drenie infuzyjnym pozostanie pewna ilość płynu, która nie zostanie wstrzyknięta. Jest to normalne zjawisko i pozostały lek można wyrzucić.

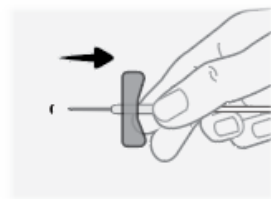
**Krok 27**

27a. Po wstrzyknięciu całego roztworu wyjąć igłę ze skóry.

27b. Miejsce wstrzyknięcia należy przykryć jałowym opatrunkiem, np. plasterem samoprzylepnym.

Uwaga:

Jeśli po wyjęciu igły w punkcie wkłucia pojawi się niewielka kropla krwi, **nie** należy się niepokoić. Może się to zdarzyć, jeśli igła trafiła na naczynko krwionośne. Zetrzeć krew sterylnym gazikiem i delikatnie ucisnąć. Krwawienie powinno ustąpić. Założyć jałowy opatrunek, aby osłonić miejsce wstrzyknięcia.

**Usuwanie leku Vyvgart****Krok 28**

Wyrzucić zestaw infuzyjny typu motylek (z dołączoną igłą i strzykawką) oraz fiolkę do pojemnika na ostre przedmioty.

Jeśli pacjent **nie** ma pojemnika na ostre przedmioty, może użyć pojemnika na odpady domowe, jeśli jest on:

- wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego;
- można go szczelnie zamknąć ściśle przylegającą, odporną na przekłucie pokrywką, aby ostre przedmioty się z niego nie wysypywały
- ustawiony w pozycji pionowej i stabilny;
- szczelny;
- odpowiednio oznakowany z ostrzeżeniem, że w pojemniku znajdują się odpady niebezpieczne.

Wyrzucić cały pojemnik zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Uwaga:

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vyvgart 1 000 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce efgartigimod alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vyvgart i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyvgart
3. Jak stosować lek Vyvgart
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vyvgart
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vyvgart i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Vyvgart

Lek Vyvgart zawiera substancję czynną o nazwie efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa wiąże się z białkiem w organizmie pacjenta, zwanym noworodkowym receptorem Fc (FcRn), i je blokuje. Blokując FcRn, efgartigimod alfa zmniejsza stężenie autoprzeciwciał przeciwko immunoglobulinie G (IgG). Są to białka układu odpornościowego, które omyłkowo atakują części własnego organizmu pacjenta.

W jakim celu stosuje się lek Vyvgart

Lek Vyvgart stosuje się razem z terapią standardową w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG). Jest to choroba autoimmunologiczna, która powoduje osłabienie mięśni. Choroba gMG może wpływać na wiele grup mięśni w całym ciele. Choroba ta może również prowadzić do duszności, skrajnego zmęczenia i trudności w połykaniu.

U pacjentów z chorobą gMG autoprzeciwciała IgG atakują i uszkadzają białka komórek nerwowych zwane receptorami acetylocholino. Z powodu tego uszkodzenia nerwy nie są w stanie powodować prawidłowego kurczenia się mięśni, co prowadzi do osłabienia mięśni i trudności w poruszaniu się. Wiążąc się z białkiem FcRn i zmniejszając poziom autoprzeciwciał, lek Vyvgart może poprawić zdolność mięśni do skurczu i zmniejszyć objawy choroby oraz jej wpływ na codzienną aktywność.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Vyvgart

Kiedy nie stosować leku Vyvgart

- jeśli pacjent ma uczulenie na efgartigimod alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Vyvgart należy omówić to z lekarzem.

Klasa V MGFA

Jeśli pacjent jest podłączony do respiratora z powodu osłabienia mięśni w przebiegu uogólnionej miastenii rzekomoporaźnej (przełom miasteniczny), lekarz prowadzący może nie przepisać tego leku.

Zakażenia

Stosowanie leku Vyvgart może zmniejszyć naturalną odporność na zakażenia. Dlatego przed rozpoczęciem stosowania leku Vyvgart należy poinformować lekarza o wszelkich zakażeniach, jakie występują u pacjenta.

Reakcje na wstrzyknięcie i reakcje alergiczne

Lek Vyvgart zawiera białko, które może powodować u niektórych osób reakcje, takie jak wysypka lub swędzenie. Lek Vyvgart może powodować reakcję anafilaktyczną (poważną reakcję alergiczną). Jeśli w trakcie wstrzyknięcia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy reakcji alergicznej, takie jak obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie, duszności, uczucie utraty świadomości lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Szczepienia

Jeśli pacjent otrzymał szczepionkę w ciągu ostatnich 4 tygodni lub jeśli planuje zaszczepić się w najbliższej przyszłości, powinien poinformować o tym lekarza.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 18 lat, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność leku Vyvgart nie zostały ustalone w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych środków ostrożności wymaganych w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Lek Vyvgart a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Vyvgart wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Vyvgart zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ampułkostrzykawce, to znaczy lek uważa się za „wolny od sodu”.

Lek Vyvgart zawiera polisorbát

Ten lek zawiera 2,1 mg polisorbátu 80 w każdej ampułkostrzykawce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. W przypadku jakichkolwiek znanych alergii należy poinformować lekarza.

3. Jak stosować lek Vyvgart

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Vyvgart będzie otrzymywał pacjent i jak często

Zalecana dawka to 1 000 mg podawane cyklicznie – jedno wstrzyknięcie na tydzień przez 4 tygodnie. Lekarz określi, kiedy potrzebne są dalsze cykle leczenia.

Jeśli pacjent stosuje już dożylny leczenie lekiem Vyvgart i chce przejść na leczenie podskórne lekiem Vyvgart, na początku następnego cyklu leczenia powinien otrzymać wstrzyknięcie podskórne zamiast wlewu dożylnego.

Wstrzyknięcie leku Vyvgart

Lek Vyvgart podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (*podskórnym*). Pacjent i jego lekarz powinni zdecydować, czy po odpowiednim przeszkoleniu pacjent lub jego opiekun mogą sami wstrzykiwać lek Vyvgart. Pierwsze samodzielne wstrzyknięcie należy wykonać w obecności lekarza. Ważne, aby nie próbować wstrzykiwać leku Vyvgart przed przeszkoleniem przez pracownika służby zdrowia.

W przypadku wstrzykiwania leku Vyvgart przez pacjenta lub jego opiekuna należy uważnie przeczytać instrukcję podawania znajdującą się na końcu tej ulotki (patrz „**Ważne instrukcje użycia**”), a następnie jej przestrzegać. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących samodzielnego wykonywania wstrzyknięć, należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Vyvgart

Lek Vyvgart jest podawany z jednej ampułkostrzykawki jednorazowego użytku; podanie zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne. Jednak w razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady.

Pominięcie dawki lub wizyty z podaniem leku Vyvgart

Należy pamiętać o następnej dawce. Ważne, aby stosować lek Vyvgart dokładnie zgodnie z zaleceniami lekarza.

- W razie pominięcia dawki w okresie trzech dni od planowanej daty przyjęcia, należy przyjąć lek natychmiast po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce, a następnie postępować zgodnie z pierwotnym schematem dawkowania.
- W razie pominięcia dawki o więcej niż trzy dni należy zapytać lekarza, kiedy przyjąć następną dawkę.
- W razie pominięcia wizyty należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Vyvgart

Przerwanie lub zaprzestanie leczenia lekiem Vyvgart może spowodować nawrót objawów choroby gMG. Przed przerwaniem stosowania leku Vyvgart należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz omówi możliwe skutki uboczne i zagrożenia. Lekarz będzie chciał też dokładnie monitorować stan zdrowia pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz omówi z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni ryzyko i korzyści związane ze stosowaniem leku Vyvgart.

Należy natychmiast poinformować lekarza w razie stwierdzenia:

objawów reakcji alergicznej (reakcji anafilaktycznej), takich jak obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie, duszności, uczucie utraty świadomości lub wysypka skórna w trakcie wstrzykiwania lub po jego zakończeniu.

W razie wątpliwości dotyczących poniższych działań niepożądanych należy poprosić lekarza o ich wyjaśnienie.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- infekcje nosa i gardła (górnych dróg oddechowych)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które mogą obejmować zaczerwienienie, swędzenie, ból. Te reakcje w miejscu wstrzyknięcia są zwykle łagodne do umiarkowanych i zwykle występują w ciągu jednego dnia od wstrzyknięcia.

Często (może dotyczyć maksymalnie 1 na 10 osób)

- ból lub pieczenie podczas oddawania moczu, co może być oznaką infekcji dróg moczowych
- zapalenie dróg oddechowych w płucach (zapalenie oskrzeli)
- bóle mięśniowe
- nudności.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne podczas wstrzykiwania lub po jego zakończeniu:
 - obrzęk twarzy, ust, gardła lub języka utrudniający oddychanie lub przełykanie
 - błądność skóry, spowolnione lub przyspieszone tętno albo uczucie utraty świadomości
 - nagła wysypka, świąd lub pokrzywka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vyvgart

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

Można również przechowywać nieotwartą ampułkostrzykawkę w oryginalnym tekturowym pudełku w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez okres do 1 miesiąca po wyjęciu jej z lodówki.

Ampułkostrzykawkę należy wyrzucić, jeśli nie została użyta w ciągu 1 miesiąca lub przed upływem terminu ważności (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vyvgart

- Substancją czynną leku jest efgartigimod alfa. Każda ampułkostrzykawka zawiera 1 000 mg efgartigimodu alfa w 5 ml. Każdy ml zawiera 200 mg efgartigimodu alfa.
- Pozostałe składniki to: rekombinowana hialuronidaza ludzka (rHuPH20), chlorowodorek L-argininy, L-histydyna, chlorowodorek L-histydyny jednowodny, L-metionina, polisorbat 80 (E433), chlorek sodu, sacharoza, woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek Vyvgart zawiera sól”.

Jak wygląda lek Vyvgart i co zawiera opakowanie

Lek Vyvgart jest gotowym do użycia, żółtawym, przezroczystym do lekko mętnego roztworem, dostarczany w ampułkostrzykawce jako roztwór do wstrzykiwań podskórnych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien/Eesti

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

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

Ελλάδα

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

Norge

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

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

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ważne instrukcje dotyczące użytkowania

Vyvgart 1 000 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
efgartigimod alfa
Stosowanie podskórne

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Przed wstrzyknięciem leku Vyvgart należy przeczytać ze zrozumieniem niniejszą instrukcję użycia. Jeśli pacjent lub opiekun chciałby sami podawać lek Vyvgart, zostaną przeszkoleni przez fachowy personel medyczny, jak wstrzykiwać lek Vyvgart. Przed pierwszym użyciem fachowy personel medyczny powinien pokazać pacjentowi lub opiekunowi, jak prawidłowo przygotować i wstrzyknąć lek Vyvgart. Uważa się za konieczne, aby pacjent lub opiekun zademonstrował prawidłowe samodzielne wykonanie wstrzyknięcia pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Ważne, aby nie podejmować prób wstrzykiwania leku, dopóki pacjent lub opiekun nie zostanie przeszkolony i nie będzie pewny, że rozumie, jak stosować lek Vyvgart. Wszelkie pytania należy kierować do fachowego personelu medycznego.

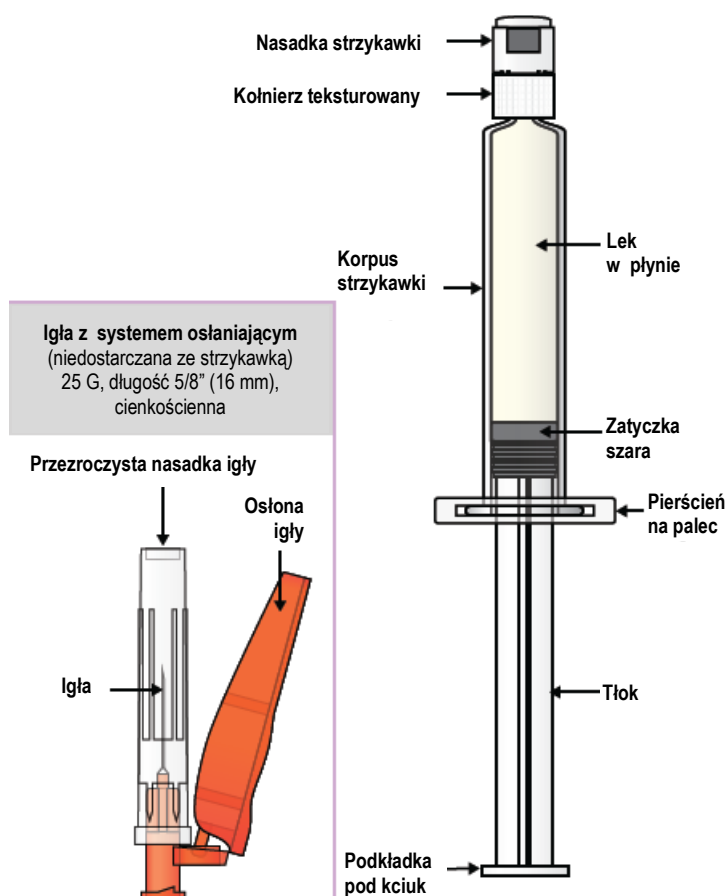
Ważne informacje, które należy znać przed wstrzyknięciem podskórnym leku Vyvgart

- **Wyłącznie do stosowania podskórnego.**
- Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku i nie może być użyta ponownie.
- **Nie** używać ampułkostrzykawki, jeśli była przechowywana w temperaturze pokojowej dłużej niż 1 miesiąc.
- **Nie** używać ampułkostrzykawki, jeśli upłynął termin ważności.
- **Nie** używać ampułkostrzykawki, jeśli jest pęknięta, złamana, uszkodzona lub bez zatyczki. Zgłosić i zwrócić takie uszkodzone ampułkostrzykawki do apteki.
- **Nie** używać ampułkostrzykawki, jeśli lek jest odbarwiony lub zawiera cząstki stałe. Lek powinien być klarowny do jasnożółtego. Lekkie zmętnienie jest normalne.
- **Nie** potrząsać ampułkostrzykawką.

Przechowywanie leku Vyvgart w ampułkostrzykawce

- Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).
- **Nie** zamrażać.
- Można również przechowywać nieotwartą ampułkostrzykawkę w oryginalnym tekturowym pudełku w temperaturze pokojowej (do 30 °C) przez okres do 1 miesiąca po wyjęciu jej z lodówki. Należy ją wyrzucić, jeśli nie została użyta w ciągu 1 miesiąca lub przed upływem terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Części ampułkostrzykawki



Zebrańie i sprawdzanie materiałów medycznych

1. Wyjęcie pudełka z lodówki

1.1 Wyjąć pudełko z ampułkostrzykawką z lodówki.

1.2 Wyjąć 1 ampułkostrzykawkę z pudełka i włożyć pozostałe ampułkostrzykawki z powrotem do lodówki do późniejszego wykorzystania.

1.3 Zdjąć ampułkostrzykawkę z tacki.

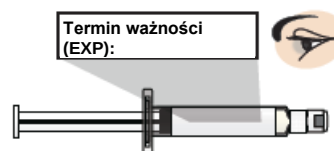
2. Sprawdzenie ampułkostrzykawki przed użyciem

2.1 Sprawdzić termin ważności na ampułkostrzykawce.

Nie używać ampułkostrzykawki po terminie ważności.

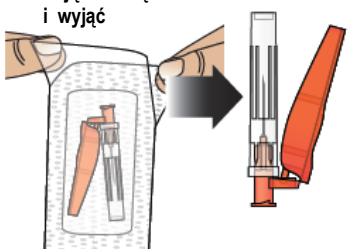
2.2 Sprawdzić stan ampułkostrzykawki i jej nasadki.

Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli jest pęknięta, złamana, uszkodzona lub brakuje nasadki.



2.3 Sprawdzić wygląd leku w ampułkostrzykawce. Lek powinien być przezroczysty lub mieć jasnożółtą barwę. Lekkie zmętnienie jest normalne. Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli lek jest przebarwiony lub zawiera cząstki stałe.	
--	--

Przygotowanie do zastrzyku

3. Ogrzanie leku do temperatury pokojowej Położyć ampułkostrzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni i odczekać co najmniej 30 minut, aż osiągnie temperaturę pokojową. Nie próbować ogrzewać ampułkostrzykawki w żaden inny sposób. Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli znajdowała się w temperaturze pokojowej dłużej niż 1 miesiąc.	
4. Zgromadzenie wyrobów medycznych i umycie rąk 4.1 Zebrać następujące materiały medyczne, które nie są dołączone do ampułkostrzykawki 4.2 Umyć ręce mydłem i wodą.	* Igła z systemem osłaniającym  * Gazik nasączony alkoholem  * Pojemnik na ostre przedmioty  * Jałowa gaza i/lub bandaż (w razie potrzeby) 
5. Zdjęcie nasadki ampułkostrzykawki i założenie igły 5.1 Ostrożnie otworzyć opakowanie igły i wyjąć igłę. Wyrzucić opakowanie do odpadów domowych.	Zdjąć osłonę i wyjąć 

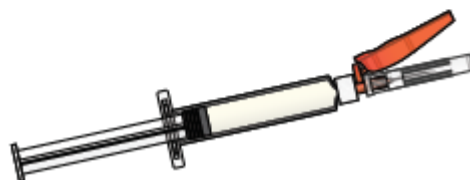
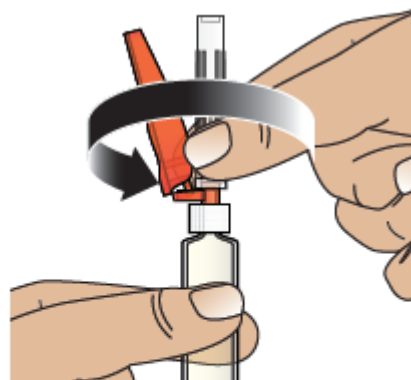
5.2 Odgiąć nasadkę ampułkostrzykawki w jedną stronę, aby ją odłamać, a następnie zdjąć z ampułkostrzykawki.

Wyrzucić nasadkę ampułkostrzykawki do odpadów domowych i położyć ampułkostrzykawkę na czystej i płaskiej powierzchni.

Nie dotykać końcówki ampułkostrzykawki po zdjęciu nasadki.

5.3 Trzymając ampułkostrzykawkę w jednej ręce, założyć igłę na ampułkostrzykawkę, nakręcając ją (zgodnie z ruchem wskazówek zegara/w prawo) do chwili wyczucia oporu.

Igła jest teraz przymocowana do ampułkostrzykawki.



6. Wybór i oczyszczenie miejsca wstrzyknięcia na brzuchu

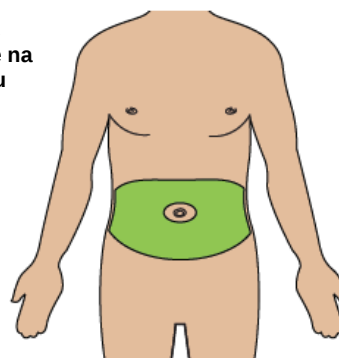
6.1 Wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu, oddalone co najmniej 5 cm od pępka. Za każdym razem zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

Nie wstrzykiwać leku w skórę podrażnioną, zaczerwienioną, posiniaczoną, zakażoną lub bliznowatą.
Nie wstrzykiwać leku dożylnie.
Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do wstrzyknięć (podskórnych).

6.2 Wybrane miejsce wstrzyknięcia oczyścić gazikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu.

Nie dmuchać na miejsce wstrzyknięcia i nie dotykać go po oczyszczeniu.

Wybrać miejsce na brzuchu

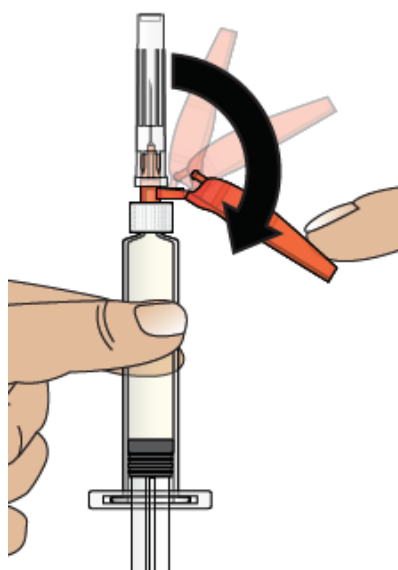


Wstrzyknięcie leku Vyvgart

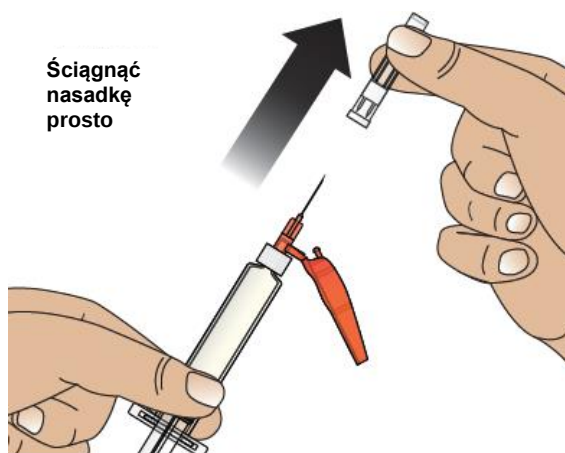
7. Odciągnięcie osłony igły i zdjęcie nasadki igły

7.1 Odciągnąć osłonę igły.

Uwaga: osłona igły będzie używana po wykonaniu zastrzyku do zakrycia igły w celu ochrony przed ukłuciem.



7.2 Przytrzymać korpus ampułkostrzykawki i zdjąć przezroczystą nasadkę igły, ściągając ją prosto z igły. Wyrzucić nasadkę igły do odpadów domowych.

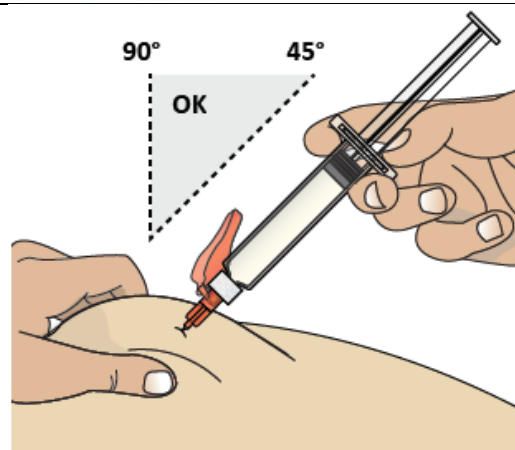


Nie zakładać ponownie nasadki na igłę.

8. Podanie zastrzyku

8.1 Schwycić oczyszczone miejsce wstrzyknięcia.

Ścisnąć skórę i wbić w nią igłę pod kątem od 45 do 90 stopni. Następnie puścić ściśniętą skórę.



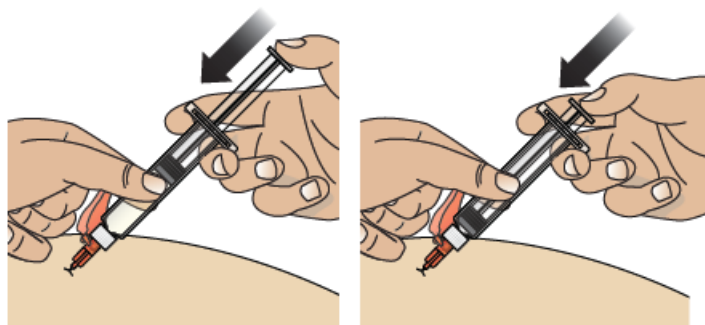
Nie ścisnąć skóry zbyt mocno, ponieważ może to spowodować powstanie siniaków.

8.2 Wstrzyknąć lek, powoli naciskając tłok aż do oporu. Wstrzyknięcie całego leku zajmie około 20–30 sekund. W czasie naciskania będzie wyczuwalny opór. W przypadku dyskomfortu wstrzykiwać wolniej.

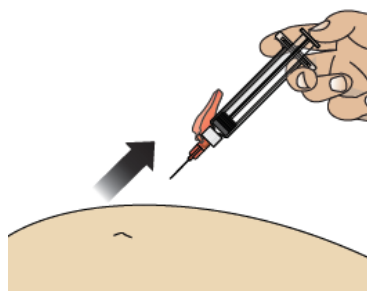
W trakcie wstrzykiwania można zrobić przerwę lub zmienić chwyt.

Nie próbować naciskać tłoka zbyt szybko, ponieważ utrudni to jego wciśnięcie.

8.3 Po wstrzyknięciu całego leku w postaci płynnej wyjąć igłę ze skóry, wyciągając ją prosto, bez zmiany kąta.



Wstrzykiwać powoli i równomiernie przez około 20–30 sekund



Utylizacja zużytej strzykawki

9 Zakrycie igły i wyrzucenie zużytej strzykawki

9.1 Ostrożnie nasunąć osłonę igły na igłę, aż zatrzaśnie się na swoim miejscu i zakryje igłę. Chroni to przed zranieniem igłą.

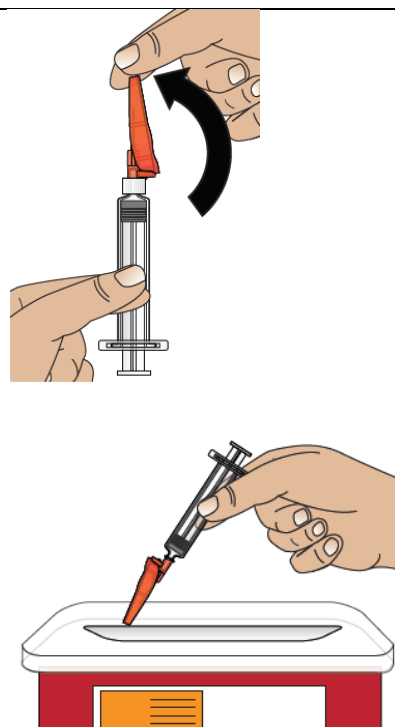
Nie zakładać ponownie nasadki igły; do zakrycia igły używać wyłącznie osłony igły.

9.2 Natychmiast po użyciu wyrzucić użytą strzykawkę z dołączoną igłą do pojemnika na ostre przedmioty.

Nie wyrzucać do domowych odpadów (nie przekazywać do utylizacji) luznych igieł i strzykawek.

W razie **braku** pojemnika na ostre narzędzia można użyć pojemnika domowego, jeśli:

- jest wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego;
- można go zamknąć szczelnie przylegającą, odporną na przekłucie pokrywką, uniemożliwiającą wysypywanie się ostrych przedmiotów;
- jest pionowy i stabilny;



• jest szczelny; • jest odpowiednio oznakowany etykietą z ostrzeżeniem, że w pojemniku znajdują się odpady niebezpieczne. Pełny pojemnik należy przekazać do utylizacji zgodnie z zaleceniami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.	
10 Pielęgnacja miejsca wstrzyknięcia Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się niewielka ilość krwi lub płynu, przyłożyć gazik i poczekać, aż krwawienie ustanie. W razie potrzeby można założyć niewielki opatrunek.	

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących efgartigimodu alfa, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących występowania nudności, jak również zgłoszeń spontanicznych obejmujących przypadki o bliskim związku czasowym, PRAC stwierdza, że związek przyczynowo-skutkowy między podaniem efgartigimodu alfa a wystąpieniem nudności jest co najmniej prawdopodobny. Z tego powodu PRAC zaleca, aby odpowiednio zaktualizować druki informacyjne dotyczące produktów zawierających efgartigimod alfa.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących efgartigimodu alfa CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) efgartigimod alfa pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.