

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/ml).

Efgartigimod alfa is een van humaan recombinant immunoglobuline-G1 (IgG1) afgeleid Fc-fragment dat wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 67,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Kleurloos tot enigszins geel, helder tot enigszins opaalachtig, pH 6,7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vyvgart is geïndiceerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Efgartigimod alfa moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met neuromusculaire aandoeningen.

Dosering

De aanbevolen dosering is 10 mg/kg dat als een 1 uur durende intraveneuze infusie in cycli van eenmaal wekelijks gedurende 4 weken moet worden toegediend. Volgende behandelcycli moeten worden toegediend op basis van klinische evaluatie. De frequentie van behandelcycli kan per patiënt verschillen (zie rubriek 5.1).

Het vroegste tijdstip in het klinische ontwikkelingsprogramma voor het starten van een volgende behandelcyclus was 7 weken vanaf de eerste infusie uit de voorgaande cyclus.

De aanbevolen dosering bij patiënten die 120 kg of meer wegen, is 1.200 mg (3 injectieflacons) per infusie (zie rubriek 6.6).

Overgeslagen dosis

Als een geplande infusie niet mogelijk is, mag een behandeling binnen 3 dagen vóór of na het geplande tijdstip worden toegediend. Daarna dient het oorspronkelijke doseringsschema te worden hervat tot de behandelcyclus is voltooid. Als een dosis meer dan 3 dagen moet worden uitgesteld, mag de dosis niet worden toegediend om ervoor te zorgen dat twee opeenvolgende doses met een tussenpoos van minimaal 3 dagen worden gegeven.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij patiënten van 65 jaar en ouder is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis; bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Er zijn zeer beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens over patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van efgartigimod alfa bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen via een intraveneus infuus worden toegediend. Dien het niet toe als een intraveneuze push- of bolusinjectie. Het moet voorafgaand aan de toediening worden verdund met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie zoals beschreven in rubriek 6.6.

Dit geneesmiddel moet gedurende 1 uur worden toegediend. Vóór toediening van efgartigimod alfa moet een geschikte behandeling voor infusie- en overgevoeligheidsgerelateerde reacties direct beschikbaar zijn. In geval van infusiereacties moet de infusie met lagere snelheid worden toegediend of worden onderbroken of kan deze helemaal worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Toediening

- Inspecteer de oplossing voorafgaand aan de toediening visueel op deeltjes.
- Infundeer de volledige 125 ml van het verdunde geneesmiddel gedurende 1 uur met gebruik van een filter van 0,2 µm. Dien de oplossing in zijn geheel toe en spoel de hele lijn aan het eind met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Vyvgart moet onmiddellijk na verdunning worden toegediend en de infusie van de verdunde oplossing moet binnen 4 uur na verdunning zijn voltooid.
- De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode de risico's van microbiële besmetting uitsluit. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaarperiodes en de condities na opening bij de gebruiker. Niet in de vriezer bewaren. Laat het verdunde geneesmiddel vóór toediening op kamertemperatuur komen. Voltooi de infusie binnen 4 uur nadat het verdunde geneesmiddel uit de koelkast is gehaald. Het verdunde geneesmiddel mag op geen enkele andere wijze dan via omgevingslucht worden verwarmd.

- Indien er infusiereacties optreden, moet de infusie met lagere snelheid worden toegediend, worden onderbroken of helemaal worden stopgezet (zie rubriek 4.4).
- Andere geneesmiddelen mogen niet via zijpoorten van het infuus worden geïnjecteerd of met Vyvgart worden gemengd.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Patiënten met *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA-) klasse V

Behandeling met efgartigimod alfa van patiënten met MGFA-klasse V (d.w.z. myasthenische crisis), gedefinieerd als intubatie met of zonder mechanische beademing behalve in de setting van reguliere postoperatieve zorg, is niet onderzocht. De volgorde van de aanvang van therapie tussen vaste therapieën voor een myasthenische crisis en efgartigimod alfa en hun mogelijke interacties moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Infecties

Omdat efgartigimod alfa een tijdelijke daling van de IgG-spiegel veroorzaakt, kan het risico op infecties toenemen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De meest voorkomende infecties die bij klinische studies werden waargenomen, waren infecties van de bovenste luchtwegen en urineweginfecties (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten tijdens behandeling met Vyvgart worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van infecties. Bij patiënten met een actieve infectie moeten de voordelen en risico's van het voortzetten of staken van de behandeling met efgartigimod alfa worden afgewogen totdat de infectie is verdwenen. Als er ernstige infecties optreden, moet uitstel van de behandeling met efgartigimod alfa worden overwogen totdat de infectie is verdwenen.

Infusiereacties en overgevoeligheidsreacties

Er kunnen infusiereacties zoals uitslag of pruritus optreden. De infusiereacties waren licht tot matig in de klinische studie en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. Patiënten dienen tijdens toediening en gedurende 1 uur daarna te worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van infusiereacties. Wanneer er een reactie optreedt, moet de infusie, afhankelijk van de ernst van de reactie, met lagere snelheid worden toegediend, worden onderbroken of helemaal worden stopgezet en moeten er passende ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Zodra de reactie voorbij is, kan de toediening voorzichtig worden hervat, op basis van klinische evaluatie.

Er zijn in de postmarketingperiode gevallen van anafylactische reactie gemeld. Als er een vermoeden is van een anafylactische reactie, moet onmiddellijk met de toediening van Vyvgart worden gestopt en moet een geschikte medische behandeling worden ingesteld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van overgevoeligheids- en anafylactische reacties en erop worden gewezen dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun zorgverlener als deze tekenen en symptomen zich voordoen.

Inenting

Alle vaccins moeten worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen.

De veiligheid van inenting met levende of levende verzwakte vaccins en de reactie op inenting met deze vaccins tijdens behandeling met efgartigimod alfa zijn onbekend. Voor patiënten die worden behandeld met efgartigimod alfa wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins in het algemeen niet aanbevolen. Als vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins nodig is, moeten deze vaccins uiterlijk 4 weken voor de behandeling worden toegediend en minimaal 2 weken na de laatste dosis efgartigimod alfa.

Andere vaccins kunnen zo nodig worden toegediend op elk tijdstip tijdens de behandeling met efgartigimod alfa.

Immunogeniciteit

In de dubbelblinde placebogecontroleerde studie werden bij 25/165 (15%) patiënten met gMG bestaande antilichamen gedetecteerd die binden aan efgartigimod alfa. Antilichamen tegen efgartigimod alfa, geïnduceerd door de behandeling, werden gedetecteerd bij 17/83 (21%) patiënten. Bij 3 van deze 17 patiënten bleven de door de behandeling geïnduceerde antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's) bestaan tot het einde van de studie. Neutraliserende antilichamen werden gedetecteerd bij 6/83 (7%) van de met Vyvgart behandelde patiënten, waaronder de 3 patiënten met aanhoudende door de behandeling geïnduceerde ADA's. Herbehandeling veroorzaakte geen verhoging in incidentie of titers van antilichamen tegen efgartigimod alfa.

Antilichamen tegen efgartigimod alfa hadden geen duidelijke invloed op de klinische werkzaamheid of veiligheid, noch op de farmacokinetiek en de farmacodynamische parameters.

Therapieën met immunosuppressiva en anticholinesterasen

Als therapieën met niet-steroïde immunosuppressiva, corticosteroïden en anticholinesterasen worden verminderd of stopgezet, moeten patiënten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van exacerbatie van de ziekte.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 67,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 3,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Dit geneesmiddel zal verder bereid worden voor toediening met een oplossing die natrium bevat (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium uit alle bronnen die de patiënt per dag tot zich neemt.

Polysorbaten

Dit geneesmiddel bevat 4,1 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Efgartigimod alfa kan de concentraties verlagen van verbindingen die zich aan de humane neonatale Fc-receptor (FcRn) binden, d.w.z. immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen of antilichaamderivaten die het humane Fc-domein van de IgG-subklasse bevatten. Aanbevolen wordt om de start van de behandeling met deze producten indien mogelijk uit te stellen tot 2 weken na de laatste dosis van een behandelcyclus met Vyvgart. Patiënten die Vyvgart krijgen tijdens de behandeling met deze producten moeten uit voorzorg nauwgezet worden gemonitord op de beoogde werkzaamheidsrespons op deze producten.

Plasmawisseling, immunoabsorptie en plasmaferese kunnen het circulerende gehalte aan efgartigimod alfa verlagen.

Alle vaccins moeten worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen.

De mogelijke interactie met vaccins werd onderzocht in een niet-klinisch model met *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH) als het antigeen. De wekelijkse toediening van 100 mg/kg aan apen had geen invloed op de immuunrespons op inenting met KLH.

Voor patiënten die worden behandeld met efgartigimod alfa wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins in het algemeen niet aanbevolen. Als vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins nodig is, moeten deze vaccins uiterlijk 4 weken voor de behandeling worden toegediend en minimaal 2 weken na de laatste dosis efgartigimod alfa (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van efgartigimod alfa bij zwangere vrouwen. Van antilichamen, met inbegrip van therapeutische monoklonale antilichamen, is bekend dat zij actief door de placenta heen worden getransporteerd (na 30 weken zwangerschap) door binding aan de FcRn.

Efgartigimod alfa kan via de moeder op de groeiende foetus worden overgebracht. Omdat efgartigimod alfa naar verwachting het gehalte aan antilichamen van de moeder zal verlagen en naar verwachting ook de overdracht van antilichamen van de moeder op de foetus zal remmen, wordt afname van de passieve bescherming van de pasgeborene verwacht. Daarom moeten de risico's en voordelen van het toedienen van levende/levende verzwakte vaccins aan zuigelingen die *in utero* aan efgartigimod alfa zijn blootgesteld, worden afgewogen (zie rubriek 4.4).

Behandeling van zwangere vrouwen met Vyvgart mag alleen worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van efgartigimod alfa in de moedermelk, de effecten op het met moedermelk gevoede kind of de effecten op de melkproductie. Er is geen dieronderzoek verricht naar de overdracht van efgartigimod alfa in melk en daarom kan uitscheiding in de moedermelk niet worden uitgesloten. Het is bekend dat IgG van de moeder aanwezig is in de moedermelk. Behandeling met efgartigimod alfa bij vrouwen die borstvoeding geven mag alleen worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van efgartigimod alfa op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft niet aangetoond dat efgartigimod alfa invloed heeft op de vruchtbaarheidsparameters van mannen en vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vyvgart heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren infecties van de bovenste luchtwegen en urineweginfecties (respectievelijk 10,7% en 9,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Vyvgart werd geëvalueerd bij 167 patiënten met gMG in de dubbelblinde placebogecontroleerde klinische fase 3-studie.

De bijwerkingen zijn vermeld in tabel 1 op basis van systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen *	Infecties van bovenste luchtwegen	Zeer vaak
	Urineweginfecties	Vaak
	Bronchitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^a	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea ^a	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties *	Hoofdpijn ten gevolge van verrichting	Vaak

* Zie paragraaf 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen'

^a Op basis van spontane meldingen in de postmarketingperiode

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Infecties

De meest frequent gemelde bijwerkingen waren infecties en de meest gemelde infecties waren infecties van de bovenste luchtwegen (10,7% [n = 9] van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en 4,8% [n = 4] van de met placebo behandelde patiënten) en urineweginfecties (9,5% [n = 8] van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en 4,8% [n = 4] van de met placebo behandelde patiënten). Deze infecties waren licht tot matig van ernst bij patiënten die efgartigimod alfa kregen (\leq graad 2 volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). In totaal werden behandelingsgerelateerde infecties gemeld bij 46,4% (n = 39) van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en bij 37,3% (n = 31) van de met placebo behandelde patiënten. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling tot het ontstaan van infecties was 6 weken. De incidentie van infecties nam tijdens de daaropvolgende behandelcycli niet toe. Stopzetting of tijdelijke onderbreking van de behandeling vanwege een infectie kwam voor bij minder dan 2% van de patiënten.

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld bij 4,8% van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en 1,2% van de met placebo behandelde patiënten. Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld wanneer geoordeeld werd dat een hoofdpijn tijdelijk gerelateerd was aan de intraveneuze infusie van efgartigimod alfa. Alle waren licht of matig, behalve één voorval dat als ernstig werd gemeld (graad 3).

Alle andere bijwerkingen waren licht of matig, met uitzondering van één geval van myalgie (graad 3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke klachten en verschijnselen bekend van overdosering met efgartigimod alfa. In geval van een overdosering zijn de bijwerkingen die kunnen optreden naar verwachting niet anders dan de bijwerkingen die bij de aanbevolen dosering kunnen worden waargenomen. Patiënten moeten op bijwerkingen worden gemonitord en een passende symptomatische en ondersteunende behandeling moet worden ingesteld. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met efgartigimod alfa.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva,
ATC-code: L04AA58

Werkingsmechanisme

Efgartigimod alfa is een humaan IgG1-antilichaamfragment dat is ontwikkeld voor een verhoogde affiniteit voor de neonatale Fc-receptor (FcRn). Efgartigimod alfa bindt aan FcRn, wat leidt tot een daling van de circulerende IgG-spiegels met inbegrip van de pathogene IgG-autoantilichamen. Efgartigimod alfa heeft geen invloed op de spiegels van andere immunoglobulinen (IgA, IgD, IgE of IgM) en verlaagt de spiegels van albumine niet.

IgG-autoantilichamen zijn de onderliggende oorzaak van de pathogenese van MG. Ze verstoren de neuromusculaire transmissie door te binden aan acetylcholinereceptoren (AChR), spierspecifiek tyrosinekinase (*muscle specific tyrosine kinase* – MuSK) of *low density*-lipoproteïne-receptor-gerelateerd proteïne 4 (LRP4).

Farmacodynamische effecten

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij gMG-patiënten verlaagde efgartigimod alfa in de aanbevolen dosering en het aanbevolen schema de serum-IgG-spiegels en de spiegels van autoantilichaam tegen AChR (zie rubriek 4.2). De maximale gemiddelde procentuele afname van de totale IgG-spiegel vergeleken met baseline bereikte 61% één week na de laatste infusie van de eerste behandelcyclus en keerde 9 weken na de laatste infusie terug naar de baselinewaarden. Soortgelijke effecten werden ook waargenomen voor alle subtypes van IgG. De verlaging van de spiegels van autoantilichaam tegen AChR had een vergelijkbaar tijdsverloop met een maximale gemiddelde procentuele afname van 58% één week na de laatste infusie en terugkeer naar de baselinewaarden 7 weken na de laatste infusie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen tijdens de tweede cyclus van de studie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van efgartigimod alfa voor de behandeling van volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) werd onderzocht in een 26 weken durende, multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie (ARGX-113-1704).

De patiënten in deze studie moesten bij de screening voldoen aan de volgende criteria:

- klinische indelingsklasse II, III of IV volgens de *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA);
- patiënten met een positieve of negatieve serologische test op antilichamen tegen AChR;
- totale score van ≥ 5 op de schaal van myasthenia gravis-specifieke activiteiten van dagelijks leven (MG-ADL);

- voorafgaand aan screening op stabiele doses van MG-therapie, waaronder therapie met acetylcholinesterase (AChE)-remmers, steroïden of niet-steroïde immunosuppressieve therapie (NSIST), ofwel gecombineerd ofwel alleen (NSIST's waren onder andere, maar niet uitsluitend, azathioprine, methotrexaat, ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil en cyclofosfamide);
- een IgG-spiegel van minimaal 6 g/l.

Patiënten met MGFA-klasse V gMG, patiënten met een gedocumenteerd gebrek aan klinische respons op plasmawisseling, patiënten die werden behandeld met plasmawisseling, met IVIg gedurende één maand en monoklonale antilichamen gedurende zes maanden vóór aanvang van de behandeling en patiënten met een actieve (acute of chronische) hepatitis B-infectie, hepatitis C-seropositiviteit en een diagnose van aids werden uitgesloten van de studies.

In totaal werden 167 patiënten opgenomen in de studie en gerandomiseerd naar efgartigimod alfa intraveneus (n = 84) of placebo (n = 83). De kenmerken bij baseline tussen de behandelgroepen waren vergelijkbaar, waaronder de mediane leeftijd ten tijde van de diagnose (45 [19-81] jaar), geslacht (de meesten waren vrouw; 75% [efgartigimod alfa] versus 66% [placebo]), ras (de meeste patiënten waren blank; 84,4%) en de mediane tijd sinds de diagnose (8,2 jaar [efgartigimod alfa] en 6,9 jaar [placebo]).

Het merendeel van de patiënten (77% in elke groep) testte positief op antilichamen tegen AChR (AChR-Ab) en 23% van de patiënten testte negatief op AChR-Ab.

Tijdens de studie kreeg meer dan 80% van de patiënten in elke groep AChE-remmers, meer dan 70% in elke behandelgroep kreeg steroïden en ongeveer 60% in elke behandelgroep kreeg NSIST's, in stabiele doses. Ongeveer 30% van de patiënten in elke behandelgroep was bij aanvang van de studie niet eerder aan NSIST's blootgesteld.

De mediane totale score voor MG-ADL was 9,0 in beide behandelgroepen en de mediane totale score voor *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) was 17 en 16 in de groepen met respectievelijk efgartigimod alfa en placebo.

De patiënten werden behandeld met efgartigimod alfa 10 mg/kg eenmaal wekelijks toegediend gedurende 4 weken en kregen maximaal 3 behandelcycli (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van efgartigimod alfa werd gemeten aan de hand van de schaal myasthenia gravis-specifieke activiteiten van dagelijks leven (MG-ADL) waarmee de invloed van gMG op het dagelijks functioneren wordt beoordeeld. De totale score ligt tussen 0 en 24, waarbij de hogere scores duiden op meer beperkingen. In deze studie was een MG-ADL-responder een patiënt met ≥ 2 punten vermindering van de totale MG-ADL-score vergeleken met de baseline van de behandelcyclus gedurende minimaal 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste vermindering uiterlijk 1 week na de laatste infusie van de cyclus optrad.

De werkzaamheid van efgartigimod alfa werd ook gemeten aan de hand van de totale QMG-score, een graderingssysteem waarmee de spierzwakte wordt beoordeeld met een mogelijke totale score van 0 tot 39, waarbij hogere scores duiden op ernstigere beperkingen. In deze studie was een QMG-responder een patiënt met ≥ 3 punten vermindering van de totale QMG-score vergeleken met de baseline van de behandelcyclus gedurende minimaal 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste vermindering uiterlijk 1 week na de laatste infusie van de cyclus optrad.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de vergelijking van het percentage MG-ADL-responders tijdens de eerste behandelcyclus tussen behandelgroepen in de AChR-Ab-seropositieve populatie.

Een belangrijk tweede eindpunt was de vergelijking van het percentage QMG-responders tijdens de eerste behandelcyclus tussen beide behandelgroepen bij de AChR-Ab-seropositieve patiënten.

Tabel 2. MG-ADL- en QMG-responders tijdens cyclus 1 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Populatie	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-waarde	Verskil efgartigimod alfa-placebo (95%-BI)
MG-ADL	Seropositief voor AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Seropositief voor AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; mITT = *modified intent to treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset; BI = betrouwbaarheidsinterval; Logistische regressie gestratificeerd voor AChR-Ab-status (indien van toepassing), Japans/niet-Japans en standaardzorg, met MG-ADL bij baseline als covariabele/QMG als covariabelen
Tweezijdige exacte p-waarde

Uit analyses blijkt dat de percentages voor de MG-ADL-responders tijdens de tweede behandelcyclus vergelijkbaar waren met de percentages tijdens de eerste behandelcyclus (zie tabel 3).

Tabel 3. MG-ADL- en QMG-responders tijdens cyclus 2 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Populatie	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	Seropositief voor AChR-Ab	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	Seropositief voor AChR-Ab	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; mITT = *modified intent to treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset.

Uit verkennende gegevens blijkt dat het intreden van de respons binnen 2 weken na de eerste infusie werd waargenomen bij 37/44 (84%) van de intraveneus met efgartigimod alfa behandelde patiënten onder de AChR-Ab-seropositieve MG-ADL-responders.

Het vroegst mogelijke tijdstip voor het starten van de volgende behandelcyclus in de dubbelblinde, placebogecontroleerde studie was 8 weken na de eerste infusie van de eerste behandelcyclus. In de totale populatie was de gemiddelde tijd tot de tweede behandelcyclus in de groep met intraveneus efgartigimod alfa 13 weken (SD 5,5 weken) en de mediane tijd was 10 weken (8-26 weken) vanaf de eerste infusie van de eerste behandelcyclus. Het vroegst mogelijke tijdstip voor het starten van de volgende behandelcyclus in de open-label verlengingsstudie was 7 weken.

Bij patiënten die op de behandeling reageerden, had de klinische verbetering een duur van 5 weken bij 5/44 (11%) patiënten, van 6-7 weken bij 14/44 (32%) patiënten, van 8-11 weken bij 10/44 (23%) patiënten en van 12 weken of langer bij 15/44 (34%) patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens bij gezonde proefpersonen en patiënten is het distributievolume 18 l.

Biotransformatie

Efgartigimod alfa wordt naar verwachting door proteolytische enzymen afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is 80 tot 120 uur (3 tot 5 dagen). Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens is de klaring 0,128 l/u. Het molecuulgewicht van efgartigimod alfa is ongeveer 54 kDa, wat ligt op de grens van moleculen die renaal gefiltreerd worden.

Lineariteit/non-lineariteit

Het farmacokinetische profiel van efgartigimod alfa is lineair, onafhankelijk van dosis of tijd, met een verwaarloosbare accumulatie. De geometrisch gemiddelde accumulatie op basis van de waargenomen piekconcentraties was 1,12.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgewicht

De farmacokinetiek van efgartigimod alfa werd niet beïnvloed door leeftijd (19-78 jaar), geslacht en ras.

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat het effect van lichaamsgewicht op blootstelling aan efgartigimod alfa beperkt was bij een dosis van 10 mg/kg bij patiënten tot 120 kg, alsmede bij patiënten van 120 kg en daarboven die een begrensde dosis van 1.200 mg/infusie kregen. Het lichaamsgewicht had geen effect op de mate van IgG-daling. In de dubbelblinde placebogecontroleerde studie wogen 5 (3%) patiënten meer dan 120 kg. Het mediane lichaamsgewicht van patiënten in de studie die efgartigimod alfa gebruikten, was 76,5 kg (min. 49; max. 229).

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Het effect van de nierfunctiemarker geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] als covariabele in een farmacokinetische populatieanalyse liet een verminderde klaring zien die leidde tot een beperkte toename van de blootstelling bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis wordt geen specifieke dosisaanpassing aanbevolen.

Er zijn onvoldoende gegevens over de invloed van een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) en een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) op de farmacokinetische parameters van efgartigimod alfa.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Het effect van leverfunctiemarkers als covariabelen in een farmacokinetische populatieanalyse liet geen invloed zien op de farmacokinetiek van efgartigimod alfa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Intraveneuze toediening van efgartigimod alfa in reproductieonderzoeken met ratten en konijnen leidde niet tot nadelige effecten op vruchtbaarheid en zwangerschap en er werden ook geen teratogene effecten waargenomen tot dosisniveaus die overeenkomen met 11-voudige (ratten) en 56-voudige (konijnen) blootstelling (AUC) bij de maximaal aanbevolen therapeutische dosis.

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van het carcinogene en genotoxische potentieel van efgartigimod alfa.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaat, watervrij
Natriumchloride
Argininehydrochloride
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode de risico's van microbiële besmetting uitsluit. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaarperiodes en de condities na opening bij de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Concentraat in glazen injectieflacons (type I) voor eenmalig gebruik van 20 ml met een rubberen stop (butyl, gesiliconiseerd), aluminium verzegeling en polypropyleen flip-offdop.

Verpakkingsgrootte 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing van efgartigimod alfa verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie kan worden toegediend met behulp van zakken van polyethyleen (PE), polyvinylchloride (PVC), ethyleenvinylacetaat (EVA) en ethyleen/polypropyleen-copolymeer (polyolefine zakken), alsook met infuuslijnen van PE, PVC en polyurethaan/polypropyleen, samen met filters van polyurethaan (PUR) of PVC met een filtermembraan van polyethersulfon (PES) of polyvinylideenfluoride (PVDF).

Bereken het volgende aan de hand van de formule in de onderstaande tabel:

- De dosis Vyvgart die nodig is op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt in de aanbevolen dosis van 10 mg/kg. Gebruik bij patiënten die meer dan 120 kg wegen een lichaamsgewicht van 120 kg om de dosis te berekenen. De maximale totale dosis per infusie is 1.200 mg. Elke injectieflacon bevat 400 mg efgartigimod alfa in een concentratie van 20 mg/ml.
- Het aantal benodigde injectieflacons.
- Het volume 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Het totale volume van het verdunde geneesmiddel is 125 ml.

Tabel 4. Formule

Stap 1 – Bereken de dosis (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{gewicht (kg)}$
Stap 2 – Bereken het volume van het concentraat (ml)	$\text{dosis (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Stap 3 – Bereken het aantal injectieflacons	$\text{volume van het concentraat (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Stap 4 – Bereken het volume 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (ml)	$125 \text{ ml} - \text{concentraatvolume (ml)}$

Verdunning

- Inspecteer visueel of de inhoud van de injectieflacon helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel en vrij van deeltjes is. Als er zichtbare deeltjes worden waargenomen en/of de vloeistof in de injectieflacon is verkleurd, mag de injectieflacon niet worden gebruikt. Schud de injectieflacons niet.
- Gebruik een aseptische werkwijze gedurende de bereiding van de verdunde oplossing:
 - Zuig voorzichtig de benodigde hoeveelheid Vyvgart op uit het juiste aantal injectieflacons met behulp van een steriele spuit en naald (zie tabel 4). Gooi deels gebruikte of lege injectieflacons weg.
 - Breng de berekende dosis van het product over in een infuuszak.
 - Verdun het opgezogen product door toevoeging van de berekende hoeveelheid 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om een totaal volume van 125 ml te maken.
 - Keer de infuuszak met het verdunde product voorzichtig **zonder te schudden** om zodat het product en het verdunningsmiddel goed worden gemengd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1674/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1.000 mg efgartigimod alfa in 5,6 ml (180 mg/ml).

Efgartigimod alfa is een van humaan recombinant immunoglobuline-G1 (IgG1) afgeleid Fc-fragment dat wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Geelachtig, helder tot opaalachtig, pH 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vyvgart is geïndiceerd als

- aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR);
- monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve of recidiverende actieve chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) na een eerdere behandeling met corticosteroiden of immunoglobulinen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart en onder toezicht staan van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met neuromusculaire aandoeningen.

Dosering

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

De eerste behandelcyclus en de eerste toediening van de tweede behandelcyclus moeten worden toegediend door of onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Volgende behandeling moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of kan thuis worden toegediend door een patiënt of verzorger na voldoende training in de techniek van het subcutaan injecteren.

De aanbevolen dosering is 1.000 mg die subcutaan in cycli van één injectie per week gedurende 4 weken moet worden toegediend. Volgende behandelcycli moeten worden toegediend op basis van klinische evaluatie. De frequentie van behandelcycli kan per patiënt verschillen (zie rubriek 5.1).

Het vroegste tijdstip in het klinische ontwikkelingsprogramma voor het starten van een volgende behandelcyclus was 7 weken vanaf de eerste infusie uit de voorgaande cyclus.

Voor patiënten die momenteel efgartigimod alfa intraveneus ontvangen, kan de oplossing voor subcutane injectie als alternatief worden gebruikt. Het wordt aanbevolen om over te schakelen tussen formuleringen bij het begin van een nieuwe behandelcyclus. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die tijdens dezelfde cyclus overschakelen op een andere formulering.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

De eerste 4 injecties moeten worden toegediend door of onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Volgende injecties moeten worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of kunnen thuis worden toegediend door een patiënt of verzorger na voldoende training in de techniek van het subcutaan injecteren.

De aanbevolen dosering is 1.000 mg subcutaan als wekelijkse injecties.

De behandeling wordt gestart met een wekelijkse dosering en kan worden gewijzigd in eens in de twee weken op basis van klinische evaluatie. Als de symptomen verergeren, moet toediening van wekelijkse injecties worden hervat.

Voor patiënten die overstappen van hun huidige CIDP-behandelingen moet de behandeling met Vyvgart bij voorkeur worden gestart voordat het klinisch effect van deze eerdere behandelingen begint af te nemen.

De klinische respons wordt doorgaans binnen 3 maanden na het begin van de behandeling met subcutane efgartigimod alfa bereikt. Er dient 3 tot 6 maanden na het begin van de behandeling alsmede op regelmatige basis daarna een klinische evaluatie te worden overwogen om het effect van de behandeling te beoordelen.

Overgeslagen dosis

Er moet tussen twee achtereenvolgende toedieningen een interval van ten minste 3 dagen worden aangehouden. Als toedieningen op het geplande tijdstip niet mogelijk zijn, moeten ze zo snel mogelijk worden verricht, en wel ten minste 3 dagen vóór de volgende toediening. Als er tot de volgende toediening minder dan 3 dagen resteren, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het geplande tijdstip worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij patiënten van 65 jaar en ouder is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis; bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Er zijn zeer beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens over patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van efgartigimod alfa bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen via een subcutane injectie worden toegediend. Niet intraveneus toedienen.

Nadat de injectieflacon uit de koelkast is gehaald, wacht u minstens 15 minuten alvorens het te injecteren zodat de oplossing op kamertemperatuur kan komen. Gebruik een aseptische werkwijze bij het bereiden en toedienen van de geneesmiddeloplossing. Schud de injectieflacon niet.

De oplossing voor injectie kan worden toegediend met behulp van een polypropyleen spuit, roestvrijstalen overbrengnaalden en een polyvinylchloride gevleugelde infusieset, met een maximaal vulvolume van 0,4 ml.

- Trek de volledige inhoud van de efgartigimod alfa-oplossing op uit de injectieflacon met een overbrengnaald.
- Vervang de naald op de spuit door de gevleugelde infusieset.
- Vóór toediening moet het volume in de spuit worden gecorrigeerd tot 5,6 ml.

Tijdens de eerste toedieningen van efgartigimod alfa (zie rubriek 4.2) moet een geschikte behandeling voor injectie- en overgevoeligheidsgerelateerde reacties direct beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4). De aanbevolen injectieplaats (abdomen) moet worden gerouleerd en injecties mogen nooit worden gegeven in moedervlekken, littekens of op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Het volume van 5,6 ml moet over 30 tot 90 seconden worden geïnjecteerd. De injectie kan worden vertraagd als de patiënt ongemak ervaart.

De eerste zelftoediening moet altijd worden uitgevoerd onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Na afdoende training in de techniek van het subcutaan injecteren kunnen patiënten of verzorgers het geneesmiddel thuis injecteren als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg vaststelt dat dit geëigend is. Patiënten of verzorgers moeten instructies voor het injecteren van Vyvgart krijgen volgens de aanwijzingen in de bijsluiter. Raadpleeg de Gebruiksaanwijzingen in de bijsluiter voor uitgebreide instructies voor de toediening van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Patiënten met *Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA-)* klasse V

Behandeling met efgartigimod alfa van patiënten met MGFA-klasse V (d.w.z. myasthenische crisis), gedefinieerd als intubatie met of zonder mechanische beademing behalve in de setting van reguliere postoperatieve zorg, is niet onderzocht. De volgorde van de aanvang van therapie tussen vaste therapieën voor een myasthenische crisis en efgartigimod alfa en hun mogelijke interacties moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Infecties

Omdat efgartigimod alfa een tijdelijke daling van de IgG-spiegel veroorzaakt, kan het risico op infecties toenemen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De meest voorkomende infecties die bij klinische studies werden waargenomen, waren infecties van de bovenste luchtwegen en urineweginfecties (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten tijdens behandeling met Vyvgart worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van infecties. Bij patiënten met een actieve infectie moeten de voordelen en risico's van het voortzetten of staken van de behandeling met efgartigimod alfa worden afgewogen totdat de infectie is verdwenen. Als er ernstige infecties optreden, moet uitstel van de behandeling met efgartigimod alfa worden overwogen totdat de infectie is verdwenen.

Injectiereacties en overgevoelighedsreacties

Injectiereacties zoals uitslag of pruritus werden gemeld in de klinische studies (zie rubriek 4.8). Deze waren licht tot matig. Gevallen van anafylactische reactie zijn gemeld met efgartigimod alfa intraveneus in de postmarketingperiode. De eerste toedieningen van Vyvgart moeten worden verricht onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen gedurende 30 minuten na toediening te worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van injectiereacties. Wanneer er een reactie optreedt, moeten er, afhankelijk van de ernst van de reactie, passende ondersteunende maatregelen worden genomen. Volgende injecties kunnen voorzichtig worden toegediend, op basis van klinische evaluatie.

Als er een vermoeden is van een anafylactische reactie, moet onmiddellijk met de toediening van Vyvgart worden gestopt en moet een geschikte medische behandeling worden ingesteld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van overgevoeligheds- en anafylactische reacties en erop worden gewezen dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als deze tekenen en symptomen zich voordoen.

Inenting

Alle vaccins moeten worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen.

De veiligheid van inenting met levende of levende verzwakte vaccins en de reactie op inenting met deze vaccins tijdens behandeling met efgartigimod alfa zijn onbekend. Voor patiënten die worden behandeld met efgartigimod alfa wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins in het algemeen niet aanbevolen. Als vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins nodig is, moeten deze vaccins uiterlijk 4 weken voor de behandeling worden toegediend en minimaal 2 weken na de laatste dosis efgartigimod alfa.

Andere vaccins kunnen zo nodig worden toegediend op elk tijdstip tijdens de behandeling met efgartigimod alfa.

Immunogeniciteit

In de studie met actieve controle ARGX-113-2001 werden bij 12/110 (11%) patiënten met gMG bestaande antilichamen gedetecteerd die binden aan efgartigimod alfa. Antilichamen tegen efgartigimod alfa werden gedetecteerd bij 19/55 (35%) patiënten die waren behandeld met efgartigimod alfa subcutaan, vergeleken met 11/55 (20%) patiënten behandeld met de intraveneuze formulering. Neutraliserende antilichamen werden gedetecteerd bij 2 (4%) van de met efgartigimod alfa subcutaan behandelde patiënten en bij 2 (4%) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten.

In studie ARGX-113-1802 werden bestaande antilichamen die binden aan efgartigimod alfa gedetecteerd bij 13/317 (4,1%) van de patiënten met CIDP. Er werden antilichamen tegen efgartigimod alfa gedetecteerd bij 20/317 (6,3%) van de patiënten behandeld in het open-labeldeel van de studie (fase A), en bij 2/111 (1,8%) van de patiënten die waren behandeld in het placebogecontroleerde deel (fase B). Neutraliserende antilichamen werden slechts gedetecteerd bij 1 (0,3%) patiënt in het open-labeldeel van de studie (zie rubriek 5.1).

De invloed van antilichamen tegen efgartigimod alfa op de klinische werkzaamheid of veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek kan niet worden vastgesteld vanwege de lage incidentie van neutraliserende antilichamen.

Therapieën met immunosuppressiva en anticholinesterasen

Als therapieën met niet-steroïde immunosuppressiva, corticosteroïden en anticholinesterasen worden verminderd of stopgezet, moeten patiënten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van exacerbatie van de ziekte.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaten

Dit geneesmiddel bevat 2,7 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,4 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Efgartigimod alfa kan de concentraties verlagen van verbindingen die zich aan de humane neonatale Fc-receptor (FcRn) binden, d.w.z. immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen of antilichaamderivaten die het humane Fc-domein van de IgG-subklasse bevatten. Aanbevolen wordt om de start van de behandeling met deze producten indien mogelijk uit te stellen tot 2 weken na de laatste dosis Vyvgart. Patiënten die Vyvgart krijgen tijdens de behandeling met deze producten moeten uit voorzorg nauwgezet worden gemonitord op de beoogde werkzaamheidsrespons op deze producten.

Plasmawisseling, immunoabsorptie en plasmaferese kunnen het circulerende gehalte aan efgartigimod alfa verlagen.

Alle vaccins moeten worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen.

De mogelijke interactie met vaccins werd onderzocht in een niet-klinisch model met *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH) als het antigeen. De wekelijkse toediening van 100 mg/kg aan apen had geen invloed op de immuunrespons op inenting met KLH.

Voor patiënten die worden behandeld met efgartigimod alfa wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins in het algemeen niet aanbevolen. Als vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins nodig is, moeten deze vaccins uiterlijk 4 weken voor de behandeling worden toegediend en minimaal 2 weken na de laatste dosis efgartigimod alfa (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van efgartigimod alfa bij zwangere vrouwen.

Van antilichamen, met inbegrip van therapeutische monoklonale antilichamen, is bekend dat zij actief door de placenta heen worden getransporteerd (na 30 weken zwangerschap) door binding aan FcRn.

Efgartigimod alfa kan via de moeder op de groeiende foetus worden overgebracht. Omdat efgartigimod alfa naar verwachting het gehalte aan antilichamen van de moeder zal verlagen en naar verwachting ook de overdracht van antilichamen van de moeder op de foetus zal remmen, wordt afname van de passieve bescherming van de pasgeborene verwacht. Daarom moeten de risico's en voordelen van het toedienen van levende/levende verzwakte vaccins aan zuigelingen die *in utero* aan efgartigimod alfa zijn blootgesteld, worden afgewogen (zie rubriek 4.4).

Behandeling van zwangere vrouwen met Vyvgart mag alleen worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van efgartigimod alfa in de moedermelk, de effecten op het met moedermelk gevoede kind of de effecten op de melkproductie. Er is geen dieronderzoek verricht naar de overdracht van efgartigimod alfa in melk en daarom kan uitscheiding in de moedermelk niet worden uitgesloten. Het is bekend dat IgG van de moeder aanwezig is in de moedermelk. Behandeling met efgartigimod alfa bij vrouwen die borstvoeding geven mag alleen worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van efgartigimod alfa op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft niet aangetoond dat efgartigimod alfa invloed heeft op de vruchtbaarheidsparameters van mannen en vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vyvgart heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren injectieplaatsreacties (33%), infecties van de bovenste luchtwegen (10,7%) en urineweginfecties (9,5%).

Voor zowel cyclische als continue doseringsschema's kwam het algehele veiligheidsprofiel van Vyvgart subcutaan overeen met het bekende veiligheidsprofiel van de intraveneuze formulering.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen beschreven in deze rubriek werden vastgesteld in klinische studies en op basis van postmarketingmeldingen. Deze reacties worden gepresenteerd op basis van systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Infecties van bovenste luchtwegen	Zeer vaak
	Urineweginfecties	Vaak
	Bronchitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^a	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea ^b	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	Injectieplaatsreacties ^{c, d}	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties*	Hoofdpijn ten gevolge van verrichting ^e	Vaak

* Zie paragraaf 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen'

^a Op basis van spontane meldingen in de postmarketingperiode bij de intraveneuze toedieningsweg

^b Op basis van spontane meldingen in de postmarketingperiode

^c Alleen subcutane toediening

^d (bijv. injectieplaatsrash, injectieplaatserytheem, injectieplaatsprutitus, injectieplaatspijn)

^e Alleen intraveneuze toediening

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

In de gepoolde dataset van twee klinische studies bij gMG met efgartigimod alfa subcutaan (n = 168) waren alle injectieplaatsreacties licht tot matig van ernst en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. 44,0% (n = 74) van de patiënten had een injectieplaatsreactie. Injectieplaatsreacties traden bij 78,4% (58/74) van de patiënten op binnen 24 uur na toediening en verdwenen zonder behandeling bij 85,1% (63/74) van de patiënten. De incidentie van injectieplaatsreacties was het hoogst in de eerste behandelcyclus, gemeld bij 36,3% (61/168) van de patiënten tijdens de eerste behandelcyclus en nam af tot 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) en 12,5% (10/80) van de patiënten bij de tweede, derde en vierde behandelcyclus. In een gepoolde dataset van 2 klinische studies bij patiënten met CIDP die continue toediening van efgartigimod alfa subcutaan ontvingen, bedroeg de incidentie van injectieplaatsreacties 26% (61/235). Analyse op basis van 3-maandelijke intervallen wees uit dat het percentage deelnemers met injectieplaatsreacties het hoogste was in de eerste 3 maanden van de behandeling (73 [22,2%] deelnemers) en in de daaropvolgende 3-maandelijke intervallen afnam (bereik: 0 tot 17 [6,8%] deelnemers).

Infecties

In de placebogecontroleerde studie met efgartigimod alfa intraveneus bij gMG ARGX-113-1704 waren de meest frequent gemelde bijwerkingen infecties en de meest gemelde infecties waren infecties van de bovenste luchtwegen (10,7% [n = 9] van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en 4,8% [n = 4] van de met placebo behandelde patiënten) en urineweginfecties (9,5% [n = 8] van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en 4,8% [n = 4] van de met placebo behandelde patiënten). Deze infecties waren licht tot matig van ernst bij patiënten die efgartigimod alfa intraveneus kregen (\leq graad 2 volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). In totaal werden behandelingsgerelateerde infecties gemeld bij 46,4% (n = 39) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en bij 37,3% (n = 31) van de met placebo behandelde patiënten. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling tot het ontstaan van infecties was 6 weken. De incidentie van infecties nam tijdens de daaropvolgende behandelcycli niet toe. Stopzetting of tijdelijke onderbreking van de behandeling vanwege een infectie kwam voor bij minder dan 2% van de patiënten. In het placebogecontroleerde deel van de ARGX-113-1802-studie bij patiënten met CIDP werd continue toediening van efgartigimod alfa subcutaan niet in verband gebracht met een toename in de incidentie van infecties (31,5% [35/111] in de efgartigimod alfa subcutaan-groep en 33,6% [37/110] in de placebogroep) (zie rubriek 5.1).

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld bij 4,8% van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en 1,2% van de met placebo behandelde patiënten. Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld wanneer geoordeeld werd dat een hoofdpijn tijdelijk gerelateerd was aan de intraveneuze infusie van efgartigimod alfa. Alle waren licht of matig, behalve één voorval dat als ernstig werd gemeld (graad 3).

Alle andere bijwerkingen waren licht of matig, met uitzondering van één geval van myalgie (graad 3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend

worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke klachten en verschijnselen bekend van overdosering met efgartigimod alfa. In geval van een overdosering zijn de bijwerkingen die kunnen optreden naar verwachting niet anders dan de bijwerkingen die bij de aanbevolen dosering kunnen worden waargenomen. Patiënten moeten op bijwerkingen worden gemonitord en een passende symptomatische en ondersteunende behandeling moet worden ingesteld. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met efgartigimod alfa.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva,
ATC-code: L04AA58

Werkingsmechanisme

Efgartigimod alfa is een humaan IgG1-antilichaamfragment dat is ontwikkeld voor een verhoogde affiniteit voor de neonatale Fc-receptor (FcRn). Efgartigimod alfa bindt aan FcRn, wat leidt tot een daling van de circulerende IgG-spiegels met inbegrip van de pathogene IgG-autoantilichamen. Efgartigimod alfa heeft geen invloed op de spiegels van andere immunoglobulinen (IgA, IgD, IgE of IgM) en verlaagt de spiegels van albumine niet.

IgG-autoantilichamen zijn de onderliggende oorzaak van de pathogenese van IgG-gemedieerde auto-immuunziekten.

Bij MG verstoren ze de neuromusculaire transmissie door te binden aan acetylcholinereceptoren (AChR), spierspecifiek tyrosinekinase (*muscle specific tyrosine kinase* – MuSK) of *low density-lipoproteïne*receptor-gerelateerd proteïne 4 (LRP4).

Bij CIDP wijzen meerdere bewijslijnen op de belangrijke rol van IgG-antilichamen bij de pathogenese van deze ziekte. Dit omvat het aantonen van autoreactieve IgG-antilichamen tegen componenten van gemyeliniseerde zenuwen, passieve overdracht van CIDP-symptomen op diermodellen met sera of IgG's van patiënten met CIDP, en het therapeutisch effect van plasmawisseling en immunoabsorptie voor de behandeling van patiënten met CIDP.

Farmacodynamische effecten

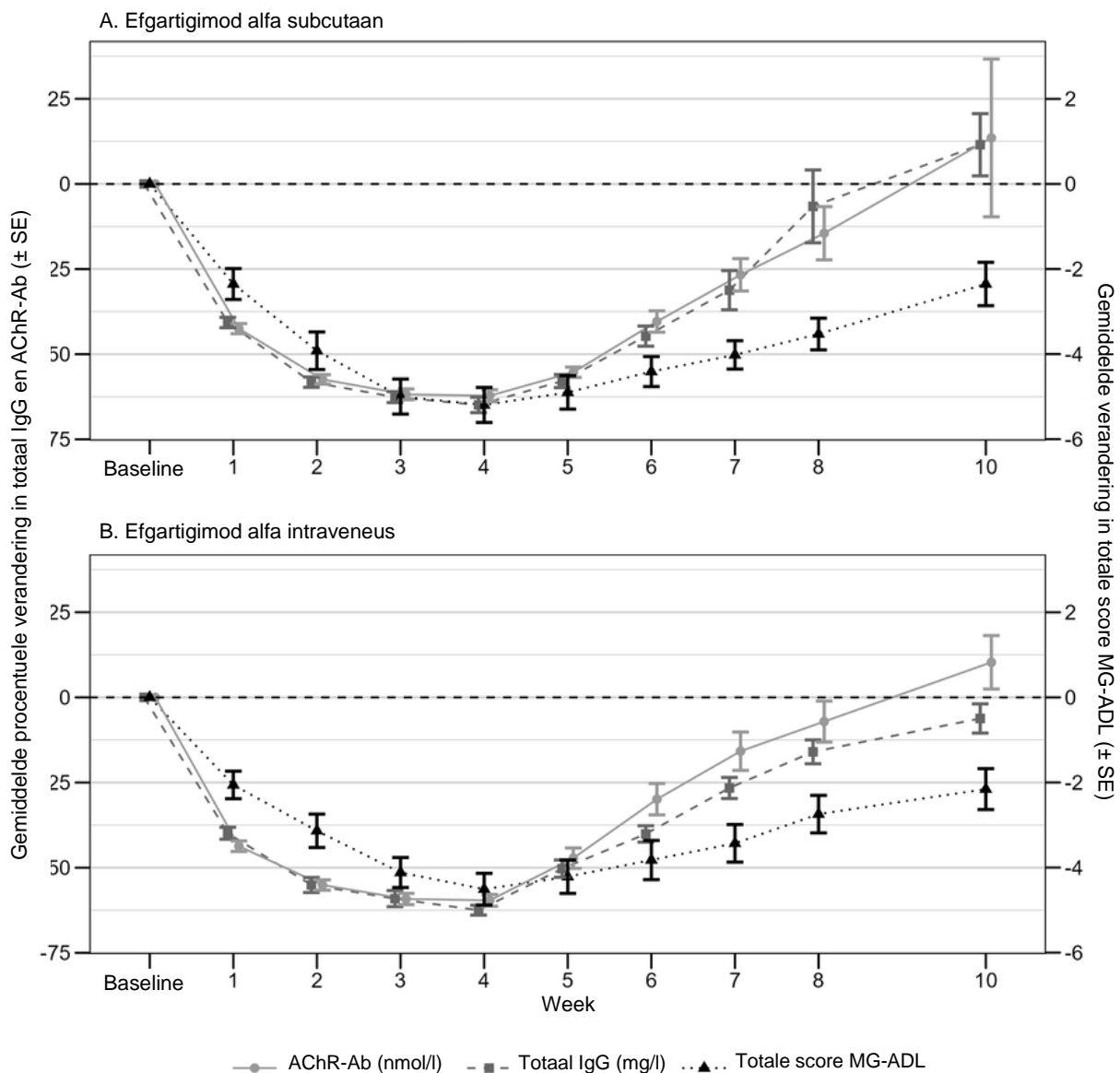
Intraveneuze formulering

In de dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij gMG-patiënten, ARGX-113-1704 verlaagde efgartigimod alfa (10 mg/kg eenmaal wekelijks toegediend gedurende 4 weken) de serum-IgG-spiegels en de spiegels van autoantilichaam tegen AChR (AChR-Ab). De maximale gemiddelde procentuele afname van de totale IgG-spiegel vergeleken met baseline bereikte 61% één week na de laatste infusie van de eerste behandelcyclus en keerde 9 weken na de laatste infusie terug naar de baselinewaarden. Soortgelijke effecten werden ook waargenomen voor alle subtypes van IgG. De verlaging van de spiegels van AChR-Ab had een vergelijkbaar tijdsverloop met een maximale gemiddelde procentuele afname van 58% één week na de laatste infusie en terugkeer naar de baselinewaarden 7 weken na de laatste infusie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen tijdens de tweede cyclus van de studie.

Subcutane formulering

In de ARGX-113-2001-studie volgden de afnames in AChR-Ab-spiegels een tijdsverloop vergelijkbaar met dat van de totale IgG-spiegels en waren ze bij de groepen met efgartigimod alfa subcutaan en intraveneus hetzelfde. De maximale gemiddelde procentuele afname van de AChR-Ab-spiegels van 62,2% en 59,6% werden één week na de laatste toediening waargenomen bij respectievelijk de groep met efgartigimod alfa subcutaan en intraveneus. Voor zowel de efgartigimod alfa subcutaan- als de intraveneus-groep gingen de afnames van de spiegels van totaal IgG en AChR-Ab gepaard met een klinische respons, zoals gemeten aan de hand van de verandering in de MG-ADL-totaalscore ten opzichte van baseline (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1. Relatie tussen totaal IgG en AChR-Ab en de MG-ADL-totaalscore bij de AChR-Ab-seropositieve populatie behandeld met efgartigimod alfa subcutaan (1A) en efgartigimod alfa intraveneus (1B) (studie ARGX-113-2001)



In de ARGX-113-1802-studie bij patiënten met CIDP die een continue wekelijkse toediening van 1.000 mg efgartigimod alfa subcutaan kregen, hield de gemiddelde procentuele verandering van totale IgG-niveaus ten opzichte van baseline aan vanaf week 4 gedurende de hele behandelingsperiode (het gemiddelde percentage afname ten opzichte van baseline varieerde van 66,8% tot 71,6%).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

Intraveneuze formulering

De werkzaamheid van efgartigimod alfa voor de behandeling van volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) werd onderzocht in een 26 weken durende, multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie (ARGX-113-1704).

De patiënten in deze studie moesten bij de screening voldoen aan de volgende criteria:

- klinische indelingsklasse II, III of IV volgens de *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA);
- patiënten met een positieve of negatieve serologische test op antilichamen tegen AChR;
- totale score van ≥ 5 op de schaal van myasthenia gravis-specifieke activiteiten van dagelijks leven (MG-ADL);
- voorafgaand aan screening op stabiele doses van MG-therapie, waaronder therapie met acetylcholinesterase (AChE)-remmers, steroïden of niet-steroïde immunosuppressieve therapie (NSIST), ofwel gecombineerd ofwel alleen (NSIST's waren onder andere, maar niet uitsluitend, azathioprine, methotrexaat, ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil en cyclofosfamide);
- een IgG-spiegel van minimaal 6 g/l.

Patiënten met MGFA-klasse V gMG, patiënten met een gedocumenteerd gebrek aan klinische respons op plasmawisseling, patiënten die werden behandeld met plasmawisseling, met IVIg gedurende één maand en monoklonale antilichamen gedurende zes maanden vóór aanvang van de behandeling en patiënten met een actieve (acute of chronische) hepatitis B-infectie, hepatitis C-seropositiviteit en een diagnose van aids werden uitgesloten van de studies.

In totaal werden 167 patiënten opgenomen in de studie en gerandomiseerd naar efgartigimod alfa intraveneus (n = 84) of placebo (n = 83). De kenmerken bij baseline tussen de behandelgroepen waren vergelijkbaar, waaronder de mediane leeftijd ten tijde van de diagnose (45 [19-81] jaar), geslacht (de meesten waren vrouw; 75% [efgartigimod alfa] versus 66% [placebo]), ras (de meeste patiënten waren blank; 84,4%) en de mediane tijd sinds de diagnose (8,2 jaar [efgartigimod alfa] en 6,9 jaar [placebo]).

Het merendeel van de patiënten (77% in elke groep) testte positief op antilichamen tegen AChR (AChR-Ab) en 23% van de patiënten testte negatief op AChR-Ab.

Tijdens de studie kreeg meer dan 80% van de patiënten in elke groep AChE-remmers, meer dan 70% in elke behandelgroep kreeg steroïden en ongeveer 60% in elke behandelgroep kreeg NSIST's, in stabiele doses. Ongeveer 30% van de patiënten in elke behandelgroep was bij aanvang van de studie niet eerder aan NSIST's blootgesteld.

De mediane totale score voor MG-ADL was 9,0 in beide behandelgroepen en de mediane totale score voor *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) was 17 en 16 in de groepen met respectievelijk efgartigimod alfa en placebo.

De patiënten werden behandeld met efgartigimod alfa intraveneus 10 mg/kg eenmaal wekelijks toegediend gedurende 4 weken en kregen maximaal 3 behandelcycli.

De werkzaamheid van efgartigimod alfa werd gemeten aan de hand van de schaal myasthenia gravis-specifieke activiteiten van dagelijks leven (MG-ADL) waarmee de invloed van gMG op het dagelijks functioneren wordt beoordeeld. De totale score ligt tussen 0 en 24, waarbij de hogere scores duiden op meer beperkingen. In deze studie was een MG-ADL-responder een patiënt met ≥ 2 punten vermindering van de totale MG-ADL-score vergeleken met de baseline van de behandelcyclus gedurende minimaal 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste vermindering uiterlijk 1 week na de laatste infusie van de cyclus optrad.

De werkzaamheid van efgartigimod alfa werd ook gemeten aan de hand van de totale QMG-score, een graderingssysteem waarmee de spierzwakte wordt beoordeeld met een mogelijke totale score van 0 tot 39, waarbij hogere scores duiden op ernstigere beperkingen. In deze studie was een QMG-responder een patiënt met ≥ 3 punten vermindering van de totale QMG-score vergeleken met de baseline van de behandelcyclus gedurende minimaal 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste vermindering uiterlijk 1 week na de laatste infusie van de cyclus optrad.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de vergelijking van het percentage MG-ADL-responders tijdens de eerste behandelcyclus tussen behandelgroepen in de AChR-Ab-seropositieve populatie.

Een belangrijk tweede eindpunt was de vergelijking van het percentage QMG-responders tijdens de eerste behandelcyclus tussen beide behandelgroepen bij de AChR-Ab-seropositieve patiënten.

Tabel 2. MG-ADL- en QMG-responders tijdens cyclus 1 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Populatie	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-waarde	Verskil efgartigimod alfa-placebo (95%-BI)
MG-ADL	Seropositief voor AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Seropositief voor AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; mITT = *modified intent to treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset; BI = betrouwbaarheidsinterval; Logistische regressie gestratificeerd voor AChR-Ab-status (indien van toepassing), Japans/niet-Japans en standaardzorg, met MG-ADL bij baseline als covariabele/QMG als covariabelen
Tweezijdige exacte p-waarde

Uit analyses blijkt dat de percentages voor de MG-ADL-responders tijdens de tweede behandelcyclus vergelijkbaar waren met de percentages tijdens de eerste behandelcyclus (zie tabel 3).

Tabel 3. MG-ADL- en QMG-responders tijdens cyclus 2 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Populatie	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	Seropositief voor AChR-Ab	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	Seropositief voor AChR-Ab	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; mITT = *modified intent to treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset.

Uit verkennende gegevens blijkt dat het intreden van de respons binnen 2 weken na de eerste infusie werd waargenomen bij 37/44 (84%) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten onder de AChR-Ab-seropositieve MG-ADL-responders.

Het vroegst mogelijke tijdstip voor het starten van de volgende behandelcyclus in de dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (ARGX-113-1704) was 8 weken na de eerste infusie van de eerste behandelcyclus. In de totale populatie was de gemiddelde tijd tot de tweede behandelcyclus in de groep met efgartigimod alfa intraveneus 13 weken (SD 5,5 weken) en de mediane tijd was 10 weken (8-26 weken) vanaf de eerste infusie van de eerste behandelcyclus. Het vroegst mogelijke tijdstip voor het starten van de volgende behandelcyclus in de open-label verlengingsstudie (ARGX-113-1705) was 7 weken.

Bij patiënten die op de behandeling reageerden, had de klinische verbetering een duur van 5 weken bij 5/44 (11%) patiënten, van 6-7 weken bij 14/44 (32%) patiënten, van 8-11 weken bij 10/44 (23%) patiënten en van 12 weken of langer bij 15/44 (34%) patiënten.

Subcutane formulering

Een 10 weken durende gerandomiseerde multicentrische open-labelstudie met parallelle groepen (ARGX-113-2001) werd uitgevoerd bij volwassen patiënten met gMG om de non-inferioriteit van het farmacodynamische effect van efgartigimod alfa subcutaan in vergelijking met efgartigimod alfa intraveneus te evalueren. De belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria waren dezelfde als in de studie ARGX-113-1704.

In totaal 110 patiënten werden gerandomiseerd en ontvingen één cyclus van toedieningen eenmaal per week gedurende 4 weken, van ofwel efgartigimod alfa subcutaan 1.000 mg (n = 55) of efgartigimod alfa intraveneus 10 mg/kg (n = 55). Het merendeel van de patiënten testte positief voor antilichamen tegen AChR (AChR-Ab): 45 patiënten (82%) in de efgartigimod alfa subcutaan-groep en 46 patiënten (84%) in de efgartigimod alfa intraveneus-groep. Alle patiënten stonden voorafgaand aan de screening op een stabiele dosis MG-therapie, inhoudend AChE-remmers, steroïden of NSIST's, hetzij in combinatie, hetzij afzonderlijk.

De kenmerken op baseline waren voor beide behandelgroepen hetzelfde.

Tijdens de studie kreeg meer dan 80% van de patiënten in elke groep AChE-remmers, meer dan 60% van de patiënten in elke groep kreeg steroïden en ongeveer 40% in elke behandelgroep kreeg NSIST's, in stabiele doses. Ongeveer 56% van de patiënten in elke behandelgroep was bij aanvang van de studie niet eerder aan NSIST's blootgesteld.

Het primaire eindpunt was de vergelijking van de procentuele afname in spiegels totaal-IgG ten opzichte van baseline op dag 29 tussen behandelgroepen in de gehele populatie. De resultaten bij de AChR-Ab-seropositieve populatie laat non-inferioriteit van efgartigimod alfa subcutaan zien ten opzichte van efgartigimod alfa intraveneus (zie tabel 4).

Tabel 4. ANCOVA-analyse van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in de spiegel van totaal IgG op dag 29 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa i.v.			Verskil Efgartigimod alfa s.c. Efgartigimod alfa i.v.		
N	LS Mean	95%-BI	N	LS Mean	95%-BI	Verskil LS of Mean	95%-BI	p-waarde
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; ANCOVA = analyse van covariantie; BI = betrouwbaarheidsinterval; s.c. = subcutaan; i.v. = intraveneus; LS = *least squares*; mITT = *modified intent-to-treatment*; N = aantal patiënten per groep die waren opgenomen in de ANCOVA-analyse.

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren vergelijkingen van het percentage MG-ADL en QMG-responders, zoals gedefinieerd in studie ARGX-113-1704, tussen beide behandelgroepen. De resultaten van de AChR-Ab-seropositieve populatie zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. MG-ADL en QMG-responders op dag 29 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Efgartigimod alfa s.c. n/N (%)	Efgartigimod alfa i.v. n/N (%)	Verskil Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa i.v. (95%-BI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 tot 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 tot 35,4)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; s.c. = subcutaan; i.v. = intraveneus; mITT = *modified intent-to-treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming was gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset; BI = betrouwbaarheidsinterval.

Uit verkennende gegevens blijkt dat het intreden van de respons binnen 2 weken na de eerste toediening werd waargenomen bij 28/32 (88%) van de met efgartigimod alfa subcutaan behandelde patiënten en bij 27/33 (82%) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten onder de AChR-Ab-seropositieve MG-ADL-responders.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

De werkzaamheid van efgartigimod alfa subcutaan voor de behandeling van volwassenen met CIDP werd onderzocht in een prospectieve multicentrische studie ARGX-113-1802 die werd uitgevoerd met 2 fasen van behandeling: een open-label Fase A en een dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase B met gerandomiseerde onttrekking.

De patiënten hadden in de 6 maanden voor aanvang van de studie al dan niet een CIDP-behandeling gevolgd. Degenen met eerdere CIDP-behandeling alsmede patiënten die geen CIDP-behandeling meer kregen en zonder gedocumenteerd bewijs van recente verslechtering van de CIDP begonnen aan een behandelingsvrije run-in-periode, en patiënten met aantoonbaar bewijs van klinisch betekenisvolle verslechtering traden vervolgens toe tot Fase A van de studie. Degenen die geen CIDP-behandeling meer kregen en met gedocumenteerd bewijs van CIDP-verslechtering sloegen de run-in-periode over en begonnen direct aan Fase A.

In Fase A werden in totaal 322 patiënten opgenomen. De patiënten kregen maximaal 12 wekelijkse injecties met efgartigimod alfa subcutaan 1.000 mg totdat bewijs van klinische verbetering (evidence of clinical improvement, ECI) werd gezien bij 2 achtereenvolgende studiebezoeken. Daarna begonnen patiënten met bevestigde ECI met Fase B van de studie en werden zij gerandomiseerd voor het ontvangen van wekelijkse toedieningen van hetzij efgartigimod alfa subcutaan (111 patiënten) of placebo (110 patiënten). ECI werd gedefinieerd als klinische verbetering op de adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT) of verbetering op de Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)/Grip Strength bij patiënten die alleen voorafgaand aan Fase A volgens deze schalen waren verslechterd.

In Fase A was de mediane leeftijd van de patiënten 54 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds diagnose CIDP 2,8 jaar en de mediane INCAT-score 4,0. Vijfenzestig procent was man en 66% was blank. In Fase B was de mediane leeftijd van de patiënten 55 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds de diagnose CIDP 2,2 jaar en de mediane INCAT-score 3,0. Vierenzestig procent was man en 65% was blank. De kenmerken bij baseline van Fase B voor de behandelingsgroepen waren vergelijkbaar.

In Fase A was het primaire eindpunt het percentage responders, gedefinieerd als patiënten die een bevestigde ECI hadden bereikt. Het primaire eindpunt werd gehaald bij 66,5% van de patiënten; meer informatie hierover staat vermeld in tabel 6.

Een secundair eindpunt in Fase A was de tijd tot eerste bevestigde ECI. Week 4 was het vroegste tijdstip waarop aan de ECI-criteria kon worden voldaan. Op dat moment had tot 40% van de patiënten ECI bereikt. Gebaseerd op een aanvullende, vooraf gespecificeerde analyse vertoonde 25% van de patiënten na 9 dagen klinisch relevante verbetering voor ten minste één van de 3 parameters (aINCAT, I-RODS of Grip Strength).

In alle groepen met eerdere CIDP-medicatie bereikte het merendeel van de patiënten bevestigde ECI.

Tabel 6. Bewijs van klinische verbetering bij patiënten met CIDP in ARGX-113-1802 Fase A

ECI-responders en tijd tot eerste bevestigde ECI	Fase A
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 322)
ECI-responders (patiënten met bevestigde klinische verbetering) n/N (%) (95%-BI)	214/322 (66,5%) (61,0; 71,6)
Tijd tot eerste bevestigde ECI in dagen mediaan (95%-BI)	43,0 (31,0; 51,0)

n = aantal patiënten waarvoor waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset

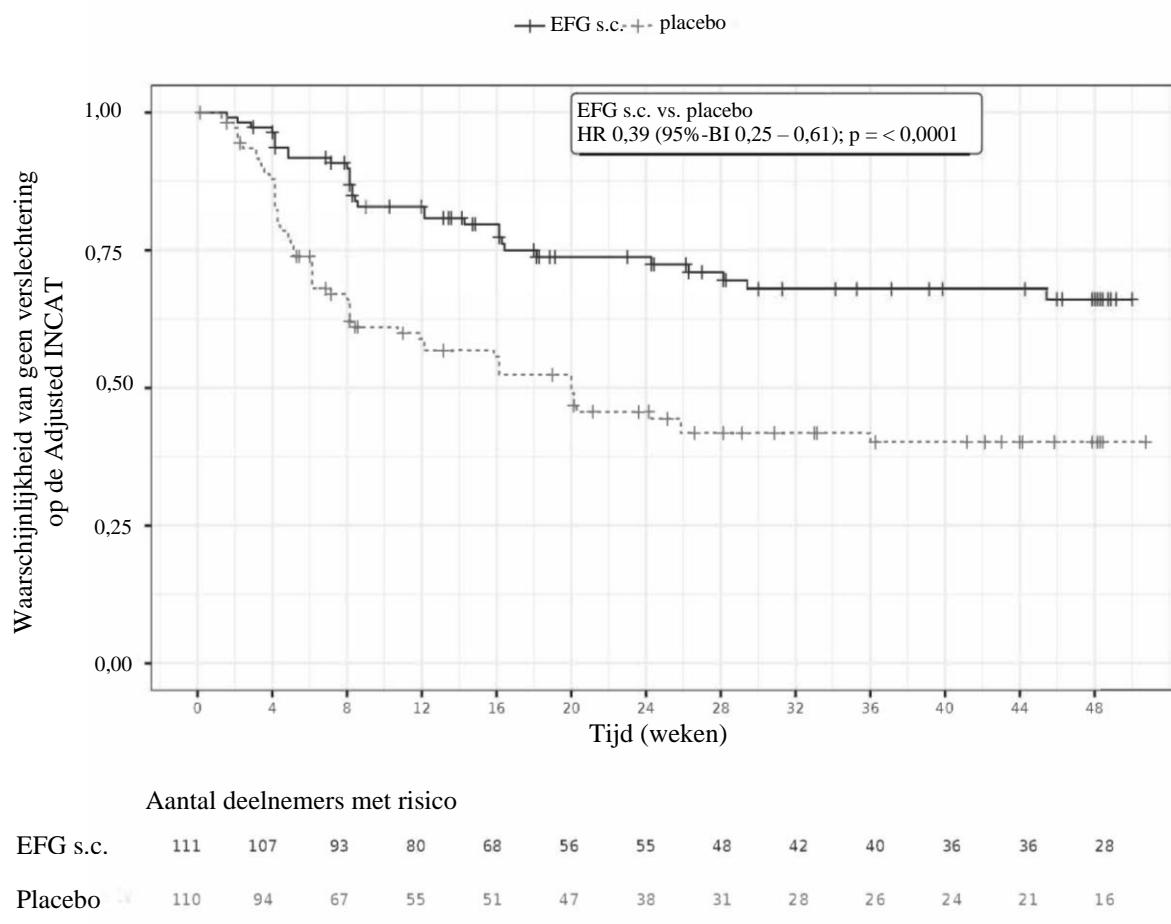
In Fase B werd het primaire eindpunt gedefinieerd als de tijd tot het optreden van het eerste bewijs van klinische verslechtering (toename van 1 punt op aINCAT vergeleken met baseline van Fase B, bevestigd bij een volgende bezoek na de eerste toename van 1 punt op aINCAT, of toename van ≥ 2 punten op aINCAT vergeleken met baseline van Fase B). Patiënten die efgartigimod alfa subcutaan kregen, bleven significant langer recidiefvrij (d.w.z. geen klinische verslechtering) in vergelijking met patiënten die placebo kregen, zoals aangetoond door een hazard ratio van 0,394 [95%-BI (0,253; 0,614)]. 31/111 (27,9%) van de patiënten die efgartigimod alfa subcutaan kregen in Fase B van de studie ondervond een recidief, vergeleken met 59/110 (53,6%) van de patiënten die placebo kregen. De resultaten staan vermeld in tabel 7 en afbeelding 2.

Tabel 7. Eerste bewijs van klinische verslechtering bij patiënten met CIDP in studie ARGX-113-1802 Fase B

Tijd tot 1 ^e aINCAT-toename (klinische verslechtering)	Fase B	
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 111)	Placebo (N = 110)
Hazard ratio (95%-BI)	0,394 (0,253; 0,614) p-waarde < 0,0001	
Mediaan tijd in dagen (95%-BI)	NB (NB; NB)	140,0 (75,0; NB)

NB = niet berekend; N = aantal patiënten in analyseset; aINCAT = adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

Afbeelding 2. Tijd tot eerste verslechtering aINCAT (Kaplan-Meier-curve) bij patiënten met CIDP in studie ARGX-113-1802 Fase B



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vyvgart in een of meerdere subgroepen van

pediatrische patiënten bij de behandeling van myasthenia gravis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vyvgart in alle subgroepen van pediatrische patiënten met CIDP (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens is de geschatte biologische beschikbaarheid bij efgartigimod alfa 1.000 mg subcutaan 77%.

De gemiddelde C_{trough} na 4 wekelijkse toedieningen met efgartigimod alfa 1.000 mg subcutaan en efgartigimod alfa 10 mg/kg intraveneus waren respectievelijk 22,0 $\mu\text{g/ml}$ (37% CV) en 14,9 $\mu\text{g/ml}$ (43% CV). De $AUC_{0-168\text{h}}$ van efgartigimod alfa na toediening van één behandelcyclus met 1.000 mg subcutaan en 10 mg/kg intraveneus waren vergelijkbaar.

Bij patiënten die continue subcutane toediening van efgartigimod alfa 1.000 mg eenmaal per week ontvingen, varieerde de gemiddelde C_{trough} van 14,9 tot 20,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distributie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens bij gezonde proefpersonen en patiënten is het distributievolume 18 l.

Biotransformatie

Efgartigimod alfa wordt naar verwachting door proteolytische enzymen afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is 80 tot 120 uur (3 tot 5 dagen). Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens is de klaring 0,128 l/u. Het molecuulgewicht van efgartigimod alfa is ongeveer 54 kDa, wat ligt op de grens van moleculen die renaal gefiltreerd worden.

Lineariteit/non-lineariteit

Het farmacokinetische profiel van efgartigimod alfa is lineair, onafhankelijk van dosis of tijd, met een minimale accumulatie.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgewicht

De farmacokinetiek van efgartigimod alfa werd niet beïnvloed door leeftijd (19-84 jaar), geslacht, ras en lichaamsgewicht.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Het effect van de nierfunctiemarker geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] als covariabele in een farmacokinetische populatieanalyse liet een toename van de blootstelling (11% tot 21%) zien bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis wordt geen specifieke dosisaanpassing aanbevolen.

Er zijn onvoldoende gegevens over de invloed van een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) en een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) op de farmacokinetische parameters van efgartigimod alfa.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Het effect van leverfunctiemarkers als covariabelen in een farmacokinetische populatieanalyse liet geen invloed zien op de farmacokinetiek van efgartigimod alfa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Intraveneuze toediening van efgartigimod alfa in reproductieonderzoeken met ratten en konijnen leidde niet tot nadelige effecten op vruchtbaarheid en zwangerschap en er werden ook geen teratogene effecten waargenomen tot dosisniveaus die overeenkomen met 11-voudige (ratten) en 56-voudige (konijnen) blootstelling bij de mens bij 10 mg/kg op basis van AUC.

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van het carcinogene en genotoxische potentieel van efgartigimod alfa.

In de meeste weefsels van het menselijk lichaam wordt hyaluronidase aangetroffen. Niet-klinische gegevens voor recombinant humaan hyaluronidase duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, met inbegrip van eindpunten op het gebied van veiligheidsfarmacologie. Studies naar reproductietoxiciteit met rHuPH20 duiden op embryofetale toxiciteit bij muizen bij hoge systemische blootstelling, maar lieten geen teratogeen potentieel zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidine
L-histidinehydrochloride-monohydraat
L-methionine
Polysorbaat 20 (E432)
Natriumchloride
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Zo nodig kunnen ongeopende injectieflacons maximaal 3 dagen bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. Na bewaren bij kamertemperatuur kunnen ongeopende injectieflacons worden teruggeplaatst in de koelkast. Als de injectieflacons buiten de koeling zijn bewaard en daarna in de koeling zijn teruggeplaatst, mag de totale tijd buiten de koeling niet langer zijn dan 3 dagen.

Vanuit microbiëel oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van bereiding van de spuit het risico van microbiële besmetting uitsluit. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaarperiodes en de condities na opening bij de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5,6 ml oplossing in type I glazen injectieflacon van 6 ml met een rubberen stop, aluminium verzegeling en polypropyleen flip-offdop.

Verpakkingsgrootte 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vyvgart wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. Het geneesmiddel hoeft niet te worden verdund.

Inspecteer visueel of de inhoud van de injectieflacon geelachtig, helder tot opaalachtig en vrij van deeltjes is. Als er zichtbare deeltjes worden waargenomen mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

Nadat de injectieflacon uit de koelkast is gehaald, moet u minstens 15 minuten wachten alvorens te injecteren, zodat de injectieflacon op kamertemperatuur kan komen (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1674/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 1.000 mg efgartigimod alfa in 5 ml (200 mg/ml).

Efgartigimod alfa is een van humaan recombinant immunoglobuline-G1 (IgG1) afgeleid Fc-fragment dat wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Geelachtig, helder tot opaalachtig, pH 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vyvgart is geïndiceerd als

- een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief testen op antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR);
- monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve of recidiverende actieve chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) na een eerdere behandeling met corticosteroiden of immunoglobulinen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden gestart en onder toezicht staan van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met neuromusculaire aandoeningen.

Dosering

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

De eerste behandelcyclus en de eerste toediening van de tweede behandelcyclus moeten worden toegediend door of onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Volgende behandeling moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of kan thuis worden toegediend door een patiënt of verzorger na voldoende training in de techniek van het subcutaan injecteren.

De aanbevolen dosering is 1.000 mg die subcutaan in cycli van één injectie per week gedurende 4 weken moet worden toegediend. Volgende behandelcycli moeten worden toegediend op basis van klinische evaluatie. De frequentie van behandelcycli kan per patiënt verschillen (zie rubriek 5.1).

Het vroegste tijdstip in het klinische ontwikkelingsprogramma voor het starten van een volgende behandelcyclus was 7 weken vanaf de eerste infusie uit de voorgaande cyclus.

Voor patiënten die momenteel efgartigimod alfa intraveneus ontvangen, kan de oplossing voor subcutane injectie als alternatief worden gebruikt. Het wordt aanbevolen om over te schakelen tussen formuleringen bij het begin van een nieuwe behandelcyclus. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten die tijdens dezelfde cyclus overschakelen op een andere formulering.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

De eerste 4 injecties moeten worden toegediend door of onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Volgende injecties moeten worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of kunnen thuis worden toegediend door een patiënt of verzorger na voldoende training in de techniek van het subcutaan injecteren.

De aanbevolen dosering is 1.000 mg subcutaan als wekelijkse injecties.

De behandeling wordt gestart met een wekelijkse dosering en kan worden gewijzigd in eens in de twee weken op basis van klinische evaluatie. Als de symptomen verergeren, moet toediening van wekelijkse injecties worden hervat.

Voor patiënten die overstappen van hun huidige CIDP-behandelingen moet de behandeling met Vyvgart bij voorkeur worden gestart voordat het klinisch effect van deze eerdere behandelingen begint af te nemen.

De klinische respons wordt doorgaans binnen 3 maanden na het begin van de behandeling met subcutane efgartigimod alfa bereikt. Er dient 3 tot 6 maanden na het begin van de behandeling alsmede op regelmatige basis daarna een klinische evaluatie te worden overwogen om het effect van de behandeling te beoordelen.

Overgeslagen dosis

Er moet tussen twee achtereenvolgende toedieningen een interval van ten minste 3 dagen worden aangehouden. Als toedieningen op het geplande tijdstip niet mogelijk zijn, moeten ze zo snel mogelijk worden verricht, en wel ten minste 3 dagen vóór de volgende toediening. Als er tot de volgende toediening minder dan 3 dagen resteren, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op het geplande tijdstip worden toegediend.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij patiënten van 65 jaar en ouder is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis; bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Er zijn zeer beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens over patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van efgartigimod alfa bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen via een subcutane injectie worden toegediend. Niet intraveneus toedienen.

Nadat de voorgevulde spuit uit de koelkast is gehaald, wacht u minstens 30 minuten alvorens het te injecteren zodat de oplossing op kamertemperatuur kan komen. Er moet een veiligheidsnaald, die niet in de doos zit, worden aangesloten op de voorgevulde spuit. Gebruik een aseptische werkwijze bij het hanteren van de voorgevulde spuit en tijdens de toediening. Schud de voorgevulde spuit niet.

Tijdens de eerste toedieningen van efgartigimod alfa (zie rubriek 4.2) moet een geschikte behandeling voor injectie- en overgevoeligheidsgerelateerde reacties direct beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4). De aanbevolen injectieplaats (abdomen) moet worden gerouleerd en injecties mogen nooit worden gegeven in moedervlekken, littekens of op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Het geneesmiddel moet gedurende ongeveer 20 tot 30 seconden worden geïnjecteerd. De injectie kan worden vertraagd als de patiënt ongemak ervaart.

De eerste zelftoediening moet altijd worden uitgevoerd onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Na afdoende training in de techniek van het subcutaan injecteren kunnen patiënten of verzorgers het geneesmiddel thuis injecteren als een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg vaststelt dat dit geëigend is. Patiënten of verzorgers moeten instructies voor het injecteren van Vyvgart krijgen volgens de aanwijzingen in de bijsluiter. Raadpleeg de Gebruiksaanwijzingen in de bijsluiter voor uitgebreide instructies voor de toediening van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Patiënten met *Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA-)* klasse V

Behandeling met efgartigimod alfa van patiënten met MGFA-klasse V (d.w.z. myasthenische crisis), gedefinieerd als intubatie met of zonder mechanische beademing behalve in de setting van reguliere postoperatieve zorg, is niet onderzocht. De volgorde van de aanvang van therapie tussen vaste therapieën voor een myasthenische crisis en efgartigimod alfa en hun mogelijke interacties moeten worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Infecties

Omdat efgartigimod alfa een tijdelijke daling van de IgG-spiegel veroorzaakt, kan het risico op infecties toenemen (zie rubriek 4.8 en 5.1). De meest voorkomende infecties die bij klinische studies werden waargenomen, waren infecties van de bovenste luchtwegen en urineweginfecties (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten tijdens behandeling met Vyvgart worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van infecties. Bij patiënten met een actieve infectie moeten de voordelen en risico's van het voortzetten of staken van de behandeling met efgartigimod alfa worden afgewogen

totdat de infectie is verdwenen. Als er ernstige infecties optreden, moet uitstel van de behandeling met efgartigimod alfa worden overwogen totdat de infectie is verdwenen.

Injectiereacties en overgevoeligheidsreacties

Injectiereacties zoals uitslag of pruritus werden gemeld in de klinische studies (zie rubriek 4.8). Deze waren licht tot matig. Gevallen van anafylactische reactie zijn gemeld met efgartigimod alfa intraveneus in de postmarketingperiode. De eerste toedieningen van Vyvgart moeten worden verricht onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen gedurende 30 minuten na toediening te worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van injectiereacties. Wanneer er een reactie optreedt, moeten er, afhankelijk van de ernst van de reactie, passende ondersteunende maatregelen worden genomen. Volgende injecties kunnen voorzichtig worden toegediend, op basis van klinische evaluatie.

Als er een vermoeden is van een anafylactische reactie, moet onmiddellijk met de toediening van Vyvgart worden gestopt en moet een geschikte medische behandeling worden ingesteld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van overgevoeligheids- en anafylactische reacties en erop worden gewezen dat ze onmiddellijk contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als deze tekenen en symptomen zich voordoen.

Inenting

Alle vaccins moeten worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen.

De veiligheid van inenting met levende of levende verzwakte vaccins en de reactie op inenting met deze vaccins tijdens behandeling met efgartigimod alfa zijn onbekend. Voor patiënten die worden behandeld met efgartigimod alfa wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins in het algemeen niet aanbevolen. Als vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins nodig is, moeten deze vaccins uiterlijk 4 weken voor de behandeling worden toegediend en minimaal 2 weken na de laatste dosis efgartigimod alfa.

Andere vaccins kunnen zo nodig worden toegediend op elk tijdstip tijdens de behandeling met efgartigimod alfa.

Immunogeniciteit

In de studie met actieve controle ARGX-113-2001 werden bij 12/110 (11%) patiënten met gMG bestaande antilichamen gedetecteerd die binden aan efgartigimod alfa. Antilichamen tegen efgartigimod alfa werden gedetecteerd bij 19/55 (35%) patiënten die waren behandeld met efgartigimod alfa subcutaan, vergeleken met 11/55 (20%) patiënten behandeld met de intraveneuze formulering. Neutraliserende antilichamen werden gedetecteerd bij 2 (4%) van de met efgartigimod alfa subcutaan behandelde patiënten en bij 2 (4%) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten.

In studie ARGX-113-1802 werden bestaande antilichamen die binden aan efgartigimod alfa gedetecteerd bij 13/317 (4,1%) van de patiënten met CIDP. Er werden antilichamen tegen efgartigimod alfa gedetecteerd bij 20/317 (6,3%) van de patiënten behandeld in het open-labeldeel van de studie (fase A), en bij 2/111 (1,8%) van de patiënten die waren behandeld in het placebogecontroleerde deel (fase B). Neutraliserende antilichamen werden slechts gedetecteerd bij 1 (0,3%) patiënt in het open-label deel van de studie (zie rubriek 5.1).

De invloed van antilichamen tegen efgartigimod alfa op de klinische werkzaamheid of veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek kan niet worden vastgesteld vanwege de lage incidentie van neutraliserende antilichamen.

Therapieën met immunosuppressiva en anticholinesterasen

Als therapieën met niet-steroïde immunosuppressiva, corticosteroïden en anticholinesterasen worden verminderd of stopgezet, moeten patiënten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van exacerbatie van de ziekte.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaten

Dit geneesmiddel bevat 2,1 mg polysorbaat 80 in elke spuit. Dit komt overeen met 0,4 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Efgartigimod alfa kan de concentraties verlagen van verbindingen die zich aan de humane neonatale Fc-receptor (FcRn) binden, d.w.z. immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen of antilichaamderivaten die het humane Fc-domein van de IgG-subklasse bevatten. Aanbevolen wordt om de start van de behandeling met deze producten indien mogelijk uit te stellen tot 2 weken na de laatste dosis Vyvgart. Patiënten die Vyvgart krijgen tijdens de behandeling met deze producten moeten uit voorzorg nauwgezet worden gemonitord op de beoogde werkzaamheidsrespons op deze producten.

Plasmawisseling, immunoabsorptie en plasmaferese kunnen het circulerende gehalte aan efgartigimod alfa verlagen.

Alle vaccins moeten worden toegediend volgens de immunisatierichtlijnen.

De mogelijke interactie met vaccins werd onderzocht in een niet-klinisch model met *Keyhole Limpet Hemocyanin* (KLH) als het antigeen. De wekelijkse toediening van 100 mg/kg aan apen had geen invloed op de immuunrespons op inenting met KLH.

Voor patiënten die worden behandeld met efgartigimod alfa wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins in het algemeen niet aanbevolen. Als vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins nodig is, moeten deze vaccins uiterlijk 4 weken voor de behandeling worden toegediend en minimaal 2 weken na de laatste dosis efgartigimod alfa (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van efgartigimod alfa bij zwangere vrouwen. Van antilichamen, met inbegrip van therapeutische monoklonale antilichamen, is bekend dat zij actief door de placenta heen worden getransporteerd (na 30 weken zwangerschap) door binding aan FcRn.

Efgartigimod alfa kan via de moeder op de groeiende foetus worden overgebracht. Omdat efgartigimod alfa naar verwachting het gehalte aan antilichamen van de moeder zal verlagen en naar verwachting ook de overdracht van antilichamen van de moeder op de foetus zal remmen, wordt afname van de passieve bescherming van de pasgeborene verwacht. Daarom moeten de risico's en voordelen van het toedienen van levende/levende verzwakte vaccins aan zuigelingen die *in utero* aan efgartigimod alfa zijn blootgesteld, worden afgewogen (zie rubriek 4.4).

Behandeling van zwangere vrouwen met Vyvgart mag alleen worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van efgartigimod alfa in de moedermelk, de effecten op het met moedermelk gevoede kind of de effecten op de melkproductie. Er is geen dieronderzoek verricht naar de overdracht van efgartigimod alfa in melk en daarom kan uitscheiding in de moedermelk niet worden uitgesloten. Het is bekend dat IgG van de moeder aanwezig is in de moedermelk. Behandeling met efgartigimod alfa bij vrouwen die borstvoeding geven mag alleen worden overwogen als het klinische voordeel opweegt tegen de risico's.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van efgartigimod alfa op de vruchtbaarheid bij de mens. Dieronderzoek heeft niet aangetoond dat efgartigimod alfa invloed heeft op de vruchtbaarheidsparameters van mannen en vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vyvgart heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren injectieplaatsreacties (33%), infecties van de bovenste luchtwegen (10,7%) en urineweginfecties (9,5%).

Voor zowel cyclische als continue doseringsschema's kwam het algehele veiligheidsprofiel van Vyvgart subcutaan overeen met het bekende veiligheidsprofiel van de intraveneuze formulering.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen beschreven in deze rubriek werden vastgesteld in klinische studies en op basis van postmarketingmeldingen. Deze reacties worden gepresenteerd op basis van systeem/orgaanklasse en voorkeursterm. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen*	Infecties van bovenste luchtwegen	Zeer vaak
	Urineweginfecties	Vaak
	Bronchitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^a	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea ^b	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	Injectieplaatsreacties ^{c, d}	Zeer vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties*	Hoofdpijn ten gevolge van verrichting ^e	Vaak

* Zie paragraaf 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen'

^a Op basis van spontane meldingen in de postmarketingperiode bij de intraveneuze toedieningsweg

^b Op basis van spontane meldingen in de postmarketingperiode

^c Alleen subcutane toediening

^d (bijv. injectieplaatsrash, injectieplaatserytheem, injectieplaatsprutitus, injectieplaatspijn)

^e Alleen intraveneuze toediening

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

In de gepoolde dataset van twee klinische studies bij gMG met efgartigimod alfa subcutaan (n = 168) waren alle injectieplaatsreacties licht tot matig van ernst en leidden niet tot stopzetting van de behandeling. 44,0% (n = 74) van de patiënten had een injectieplaatsreactie. Injectieplaatsreacties traden bij 78,4% (58/74) van de patiënten op binnen 24 uur na toediening en verdwenen zonder behandeling bij 85,1% (63/74) van de patiënten. De incidentie van injectieplaatsreacties was het hoogst in de eerste behandelcyclus, gemeld bij 36,3% (61/168) van de patiënten tijdens de eerste behandelcyclus en nam af tot 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) en 12,5% (10/80) van de patiënten bij de tweede, derde en vierde behandelcyclus. In een gepoolde dataset van 2 klinische studies bij patiënten met CIDP die continue toediening van efgartigimod alfa subcutaan ontvingen, bedroeg de incidentie van injectieplaatsreacties 26% (61/235). Analyse op basis van 3-maandelijke intervallen wees uit dat het percentage deelnemers met injectieplaatsreacties het hoogste was in de eerste 3 maanden van de behandeling (73 [22,2%] deelnemers) en in de daaropvolgende 3-maandelijke intervallen afnam (bereik: 0 tot 17 [6,8%] deelnemers).

Infecties

In de placebogecontroleerde studie met efgartigimod alfa intraveneus bij gMG ARGX-113-1704 waren de meest frequent gemelde bijwerkingen infecties en de meest gemelde infecties waren infecties van de bovenste luchtwegen (10,7% [n = 9] van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en 4,8% [n = 4] van de met placebo behandelde patiënten) en urineweginfecties (9,5% [n = 8] van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en 4,8% [n = 4] van de met placebo behandelde patiënten). Deze infecties waren licht tot matig van ernst bij patiënten die efgartigimod alfa intraveneus kregen (\leq graad 2 volgens de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). In totaal werden behandelingsgerelateerde infecties gemeld bij 46,4% (n = 39) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en bij 37,3% (n = 31) van de met placebo behandelde patiënten. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling tot het ontstaan van infecties was 6 weken. De incidentie van infecties nam tijdens de daaropvolgende behandelcycli niet toe. Stopzetting of tijdelijke onderbreking van de behandeling vanwege een infectie kwam voor bij minder dan 2% van de patiënten. In het placebogecontroleerde deel van de ARGX-113-1802-studie bij patiënten met CIDP werd continue toediening van efgartigimod alfa subcutaan niet in verband gebracht met een toename in de incidentie van infecties (31,5% [35/111] in de efgartigimod alfa subcutaan-groep en 33,6% [37/110] in de placebogroep) (zie rubriek 5.1).

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld bij 4,8% van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten en 1,2% van de met placebo behandelde patiënten. Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld wanneer geoordeeld werd dat een hoofdpijn tijdelijk gerelateerd was aan de intraveneuze infusie van efgartigimod alfa. Alle waren licht of matig, behalve één voorval dat als ernstig werd gemeld (graad 3).

Alle andere bijwerkingen waren licht of matig, met uitzondering van één geval van myalgie (graad 3).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke klachten en verschijnselen bekend van overdosering met efgartigimod alfa. In geval van een overdosering zijn de bijwerkingen die kunnen optreden naar verwachting niet anders dan de bijwerkingen die bij de aanbevolen dosering kunnen worden waargenomen. Patiënten moeten op bijwerkingen worden gemonitord en een passende symptomatische en ondersteunende behandeling moet worden ingesteld. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met efgartigimod alfa.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva,
ATC-code: L04AA58

Werkingsmechanisme

Efgartigimod alfa is een humaan IgG1-antilichaamfragment dat is ontwikkeld voor een verhoogde affiniteit voor de neonatale Fc-receptor (FcRn). Efgartigimod alfa bindt aan FcRn, wat leidt tot een daling van de circulerende IgG-spiegels met inbegrip van de pathogene IgG-autoantilichamen. Efgartigimod alfa heeft geen invloed op de spiegels van andere immunoglobulinen (IgA, IgD, IgE of IgM) en verlaagt de spiegels van albumine niet.

IgG-autoantilichamen zijn de onderliggende oorzaak van de pathogenese van IgG-gemedieerde auto-immuunziekten.

Bij MG verstoren ze de neuromusculaire transmissie door te binden aan acetylcholinereceptoren (AChR), spierspecifiek tyrosinekinase (*muscle specific tyrosine kinase* – MuSK) of *low density*-lipoproteïne-receptor-gerelateerd proteïne 4 (LRP4).

Bij CIDP wijzen meerdere bewijslijnen op de belangrijke rol van IgG-antilichamen bij de pathogenese van deze ziekte. Dit omvat het aantonen van autoreactieve IgG-antilichamen tegen componenten van gemyeliniseerde zenuwen, passieve overdracht van CIDP-symptomen op diermodellen met sera of IgG's van patiënten met CIDP, en het therapeutisch effect van plasmawisseling en immunoabsorptie voor de behandeling van patiënten met CIDP.

Farmacodynamische effecten

Intraveneuze formulering

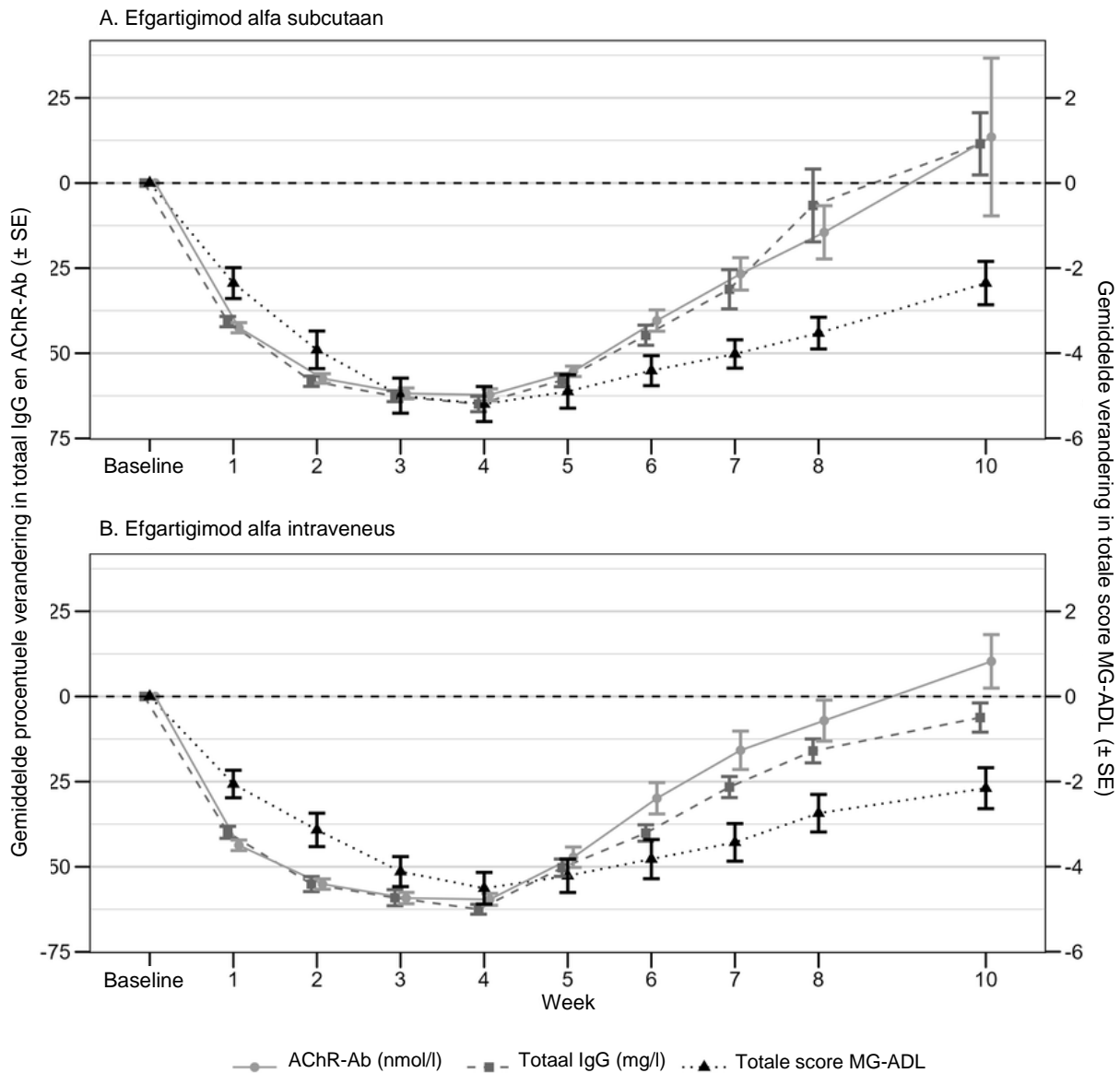
In de dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij gMG-patiënten, ARGX-113-1704 verlaagde efgartigimod alfa (10 mg/kg eenmaal wekelijks toegediend gedurende 4 weken) de serum-IgG-spiegels en de spiegels van autoantilichaam tegen AChR (AChR-Ab). De maximale gemiddelde procentuele afname van de totale IgG-spiegel vergeleken met baseline bereikte 61% één week na de laatste infusie van de eerste behandelcyclus en keerde 9 weken na de laatste infusie terug naar de baselinewaarden. Soortgelijke effecten werden ook waargenomen voor alle subtypes van IgG. De verlaging van de spiegels van AChR-Ab had een vergelijkbaar tijdsverloop met een maximale gemiddelde procentuele afname van 58% één week na de laatste infusie en terugkeer naar de baselinewaarden 7 weken na de laatste infusie. Soortgelijke veranderingen werden waargenomen tijdens de tweede cyclus van de studie.

Subcutane formulering

In de ARGX-113-2001-studie volgden de afnames in AChR-Ab-spiegels een tijdsverloop vergelijkbaar met dat van de totale IgG-spiegels en waren bij de groepen met efgartigimod alfa

subcutaan en intraveneus hetzelfde. De maximale gemiddelde procentuele afname van de AChR-Ab-spiegels van 62,2% en 59,6% werden één week na de laatste toediening waargenomen bij respectievelijk de groep met efgartigimod alfa subcutaan en intraveneus. Voor zowel de efgartigimod alfa subcutaan- als de intraveneus-groep gingen de afnames van de spiegels van totaal IgG en AChR-Ab gepaard met een klinische respons, zoals gemeten aan de hand van de verandering in de MG-ADL-totaalscore ten opzichte van baseline (zie afbeelding 1).

Afbeelding 1. Relatie tussen totaal IgG en AChR-Ab en de MG-ADL-totaalscore bij de AChR-Ab-seropositieve populatie behandeld met efgartigimod alfa subcutaan (1A) en efgartigimod alfa intraveneus (1B) (studie ARGX-113-2001)



In de ARGX-113-1802-studie bij patiënten met CIDP die een continue, wekelijkse toediening van 1.000 mg efgartigimod alfa subcutaan kregen, hield de gemiddelde procentuele verandering van totale IgG-niveaus ten opzichte van baseline aan vanaf week 4 gedurende de hele behandelingsperiode (het gemiddelde percentage afname ten opzichte van baseline varieerde van 66,8% tot 71,6%).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

Intraveneuze formulering

De werkzaamheid van efgartigimod alfa voor de behandeling van volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) werd onderzocht in een 26 weken durende, multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie (ARGX-113-1704).

De patiënten in deze studie moesten bij de screening voldoen aan de volgende criteria:

- klinische indelingsklasse II, III of IV volgens de *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA);
- patiënten met een positieve of negatieve serologische test op antilichamen tegen AChR;
- totale score van ≥ 5 op de schaal van myasthenia gravis-specifieke activiteiten van dagelijks leven (MG-ADL);
- voorafgaand aan screening op stabiele doses van MG-therapie, waaronder therapie met acetylcholinesterase (AChE)-remmers, steroïden of niet-steroïde immunosuppressieve therapie (NSIST), ofwel gecombineerd ofwel alleen (NSIST's waren onder andere, maar niet uitsluitend, azathioprine, methotrexaat, ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil en cyclofosfamide);
- een IgG-spiegel van minimaal 6 g/l.

Patiënten met MGFA-klasse V gMG, patiënten met een gedocumenteerd gebrek aan klinische respons op plasmawisseling, patiënten die werden behandeld met plasmawisseling, met IVIg gedurende één maand en monoklonale antilichamen gedurende zes maanden vóór aanvang van de behandeling en patiënten met een actieve (acute of chronische) hepatitis B-infectie, hepatitis C-seropositiviteit en een diagnose van aids werden uitgesloten van de studies.

In totaal werden 167 patiënten opgenomen in de studie en gerandomiseerd naar efgartigimod alfa intraveneus (n = 84) of placebo (n = 83). De kenmerken bij baseline tussen de behandelgroepen waren vergelijkbaar, waaronder de mediane leeftijd ten tijde van de diagnose (45 [19-81] jaar), geslacht (de meesten waren vrouw; 75% [efgartigimod alfa] versus 66% [placebo]), ras (de meeste patiënten waren blank; 84,4%) en de mediane tijd sinds de diagnose (8,2 jaar [efgartigimod alfa] en 6,9 jaar [placebo]).

Het merendeel van de patiënten (77% in elke groep) testte positief op antilichamen tegen AChR (AChR-Ab) en 23% van de patiënten testte negatief op AChR-Ab.

Tijdens de studie kreeg meer dan 80% van de patiënten in elke groep AChE-remmers, meer dan 70% in elke behandelgroep kreeg steroïden en ongeveer 60% in elke behandelgroep kreeg NSIST's, in stabiele doses. Ongeveer 30% van de patiënten in elke behandelgroep was bij aanvang van de studie niet eerder aan NSIST's blootgesteld.

De mediane totale score voor MG-ADL was 9,0 in beide behandelgroepen en de mediane totale score voor *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG) was 17 en 16 in de groepen met respectievelijk efgartigimod alfa en placebo.

De patiënten werden behandeld met efgartigimod alfa intraveneus 10 mg/kg eenmaal wekelijks toegediend gedurende 4 weken en kregen maximaal 3 behandelcycli.

De werkzaamheid van efgartigimod alfa werd gemeten aan de hand van de schaal myasthenia gravis-specifieke activiteiten van dagelijks leven (MG-ADL) waarmee de invloed van gMG op het dagelijks functioneren wordt beoordeeld. De totale score ligt tussen 0 en 24, waarbij de hogere scores duiden op meer beperkingen. In deze studie was een MG-ADL-responder een patiënt met ≥ 2 punten vermindering van de totale MG-ADL-score vergeleken met de baseline van de behandelcyclus gedurende minimaal 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste vermindering uiterlijk 1 week na de laatste infusie van de cyclus optrad.

De werkzaamheid van efgartigimod alfa werd ook gemeten aan de hand van de totale QMG-score, een graderingssysteem waarmee de spierzwakte wordt beoordeeld met een mogelijke totale score van 0 tot 39, waarbij hogere scores duiden op ernstigere beperkingen. In deze studie was een QMG-responder een patiënt met ≥ 3 punten vermindering van de totale QMG-score vergeleken met de baseline van de behandelcyclus gedurende minimaal 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste vermindering uiterlijk 1 week na de laatste infusie van de cyclus optrad.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de vergelijking van het percentage MG-ADL-responders tijdens de eerste behandelcyclus tussen behandelgroepen in de AChR-Ab-seropositieve populatie.

Een belangrijk tweede eindpunt was de vergelijking van het percentage QMG-responders tijdens de eerste behandelcyclus tussen beide behandelgroepen bij de AChR-Ab-seropositieve patiënten.

Tabel 2. MG-ADL- en QMG-responders tijdens cyclus 1 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Populatie	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-waarde	Verskil efgartigimod alfa-placebo (95%-BI)
MG-ADL	Seropositief voor AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Seropositief voor AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; mITT = *modified intent to treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset; BI = betrouwbaarheidsinterval; Logistische regressie gestratificeerd voor AChR-Ab-status (indien van toepassing), Japans/niet-Japans en standaardzorg, met MG-ADL bij baseline als covariabele/QMG als covariabelen
Tweezijdige exacte p-waarde

Uit analyses blijkt dat de percentages voor de MG-ADL-responders tijdens de tweede behandelcyclus vergelijkbaar waren met de percentages tijdens de eerste behandelcyclus (zie tabel 3).

Tabel 3. MG-ADL- en QMG-responders tijdens cyclus 2 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Populatie	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)
MG-ADL	Seropositief voor AChR-Ab	36/51 (70,6)	11/43 (25,6)
QMG	Seropositief voor AChR-Ab	24/51 (47,1)	5/43 (11,6)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; mITT = *modified intent to treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset.

Uit verkennende gegevens blijkt dat het intreden van de respons binnen 2 weken na de eerste infusie werd waargenomen bij 37/44 (84%) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten onder de AChR-Ab-seropositieve MG-ADL-responders.

Het vroegst mogelijke tijdstip voor het starten van de volgende behandelcyclus in de dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (ARGX-113-1704) was 8 weken na de eerste infusie van de eerste behandelcyclus. In de totale populatie was de gemiddelde tijd tot de tweede behandelcyclus in de groep met efgartigimod alfa intraveneus 13 weken (SD 5,5 weken) en de mediane tijd was 10 weken (8-26 weken) vanaf de eerste infusie van de eerste behandelcyclus. Het vroegst mogelijke tijdstip voor het starten van de volgende behandelcyclus in de open-label verlengingsstudie (ARGX-113-1705) was 7 weken.

Bij patiënten die op de behandeling reageerden, had de klinische verbetering een duur van 5 weken bij 5/44 (11%) patiënten, van 6-7 weken bij 14/44 (32%) patiënten, van 8-11 weken bij 10/44 (23%) patiënten en van 12 weken of langer bij 15/44 (34%) patiënten.

Subcutane formulering

Een 10 weken durende gerandomiseerde multicentrische open-labelstudie met parallelle groepen (ARGX-113-2001) werd uitgevoerd bij volwassen patiënten met gMG om de non-inferioriteit van het farmacodynamische effect van efgartigimod alfa subcutaan in vergelijking met efgartigimod alfa intraveneus te evalueren. De belangrijkste inclusie- en exclusiecriteria waren dezelfde als in de studie ARGX-113-1704.

In totaal 110 patiënten werden gerandomiseerd en ontvingen één cyclus van toedieningen eenmaal per week gedurende 4 weken, van ofwel efgartigimod alfa subcutaan 1.000 mg (n = 55) of efgartigimod alfa intraveneus 10 mg/kg (n = 55). Het merendeel van de patiënten testte positief voor antilichamen tegen AChR (AChR-Ab): 45 patiënten (82%) in de efgartigimod alfa subcutaan-groep en 46 patiënten (84%) in de efgartigimod alfa intraveneus-groep. Alle patiënten stonden voorafgaand aan de screening op een stabiele dosis MG-therapie, inhoudend AChE-remmers, steroïden of NSIST's, hetzij in combinatie, hetzij afzonderlijk.

De kenmerken op baseline waren voor beide behandelgroepen hetzelfde.

Tijdens de studie kreeg meer dan 80% van de patiënten in elke groep AChE-remmers, meer dan 60% van de patiënten in elke groep kreeg steroïden en ongeveer 40% in elke behandelgroep kreeg NSIST's, in stabiele doses. Ongeveer 56% van de patiënten in elke behandelgroep was bij aanvang van de studie niet eerder aan NSIST's blootgesteld.

Het primaire eindpunt was de vergelijking van de procentuele afname in spiegels totaal-IgG ten opzichte van baseline op dag 29 tussen behandelgroepen in de gehele populatie. De resultaten bij de AChR-Ab-seropositieve populatie laat non-inferioriteit van efgartigimod alfa subcutaan zien ten opzichte van efgartigimod alfa intraveneus (zie tabel 4).

Tabel 4. ANCOVA-analyse van de procentuele verandering ten opzichte van baseline in de spiegel van totaal IgG op dag 29 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa i.v.			Verskil Efgartigimod alfa s.c. Efgartigimod alfa i.v.		
N	LS Mean	95%-BI	N	LS Mean	95%-BI	Verskil LS of Mean	95%-BI	p-waarde
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; ANCOVA = analyse van covariantie; BI = betrouwbaarheidsinterval; s.c. = subcutaan; i.v. = intraveneus; LS = *least squares*; mITT = *modified intent-to-treatment*; N = aantal patiënten per groep die waren opgenomen in de ANCOVA-analyse.

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid waren vergelijkingen van het percentage MG-ADL en QMG-responders, zoals gedefinieerd in studie ARGX-113-1704, tussen beide behandelgroepen. De resultaten van de AChR-Ab-seropositieve populatie zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. MG-ADL en QMG-responders op dag 29 in de AChR-Ab-seropositieve populatie (mITT-analyseset)

	Efgartigimod alfa s.c. n/N (%)	Efgartigimod alfa i.v. n/N (%)	Verskil Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa i.v. (95%-BI)
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 tot 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 tot 35,4)

AChR-Ab = antilichaam tegen acetylcholinereceptor; MG-ADL = Myasthenia Gravis-specifieke Activiteiten van Dagelijks Leven; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; s.c. = subcutaan; i.v. = intraveneus; mITT = *modified intent-to-treat*; n = aantal patiënten voor wie de waarneming was gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset; BI = betrouwbaarheidsinterval.

Uit verkennende gegevens blijkt dat het intreden van de respons binnen 2 weken na de eerste toediening werd waargenomen bij 28/32 (88%) van de met efgartigimod alfa subcutaan behandelde patiënten en bij 27/33 (82%) van de met efgartigimod alfa intraveneus behandelde patiënten onder de AChR-Ab-seropositieve MG-ADL-responders.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

De werkzaamheid van efgartigimod alfa subcutaan voor de behandeling van volwassenen met CIDP werd onderzocht in een prospectieve multicentrische studie ARGX-113-1802 die werd uitgevoerd met 2 fasen van behandeling: een open-label Fase A en een dubbelblinde, placebogecontroleerde Fase B met gerandomiseerde onttrekking.

De patiënten hadden in de 6 maanden voor aanvang van de studie al dan niet een CIDP-behandeling gevolgd. Degenen met eerdere CIDP-behandeling alsmede patiënten die geen CIDP-behandeling meer kregen en zonder gedocumenteerd bewijs van recente verslechtering van de CIDP begonnen aan een behandelingsvrije run-in-periode, en patiënten met aantoonbaar bewijs van klinisch betekenisvolle verslechtering traden vervolgens toe tot Fase A van de studie. Degenen die geen CIDP-behandeling meer kregen en met gedocumenteerd bewijs van CIDP-verslechtering sloegen de run-in-periode over en begonnen direct aan Fase A.

In Fase A werden in totaal 322 patiënten opgenomen. De patiënten kregen maximaal 12 wekelijkse injecties met efgartigimod alfa subcutaan 1.000 mg totdat bewijs van klinische verbetering (evidence of clinical improvement, ECI) werd gezien bij 2 achtereenvolgende studiebezoeken. Daarna begonnen patiënten met bevestigde ECI met Fase B van de studie en werden zij gerandomiseerd voor het ontvangen van wekelijkse toedieningen van hetzij efgartigimod alfa subcutaan (111 patiënten) of placebo (110 patiënten). ECI werd gedefinieerd als klinische verbetering op de adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT) of verbetering op de Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)/Grip Strength bij patiënten die alleen voorafgaand aan Fase A volgens deze schalen waren verslechterd.

In Fase A was de mediane leeftijd van de patiënten 54 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds diagnose CIDP 2,8 jaar en de mediane INCAT-score 4,0. Vijfenzestig procent was man en 66% was blank. In Fase B was de mediane leeftijd van de patiënten 55 jaar (bereik: 20 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds de diagnose CIDP 2,2 jaar en de mediane INCAT-score 3,0. Vierenzestig procent was man en 65% was blank. De kenmerken bij baseline van Fase B voor de behandelingsgroepen waren vergelijkbaar.

In Fase A was het primaire eindpunt het percentage responders, gedefinieerd als patiënten die een bevestigde ECI hadden bereikt. Het primaire eindpunt werd gehaald bij 66,5% van de patiënten; meer informatie hierover staat vermeld in tabel 6.

Een secundair eindpunt in Fase A was de tijd tot eerste bevestigde ECI. Week 4 was het vroegste tijdstip waarop aan de ECI-criteria kon worden voldaan. Op dat moment had tot 40% van de patiënten ECI bereikt. Gebaseerd op een aanvullende, vooraf gespecificeerde analyse vertoonde 25% van de patiënten na 9 dagen klinisch relevante verbetering voor ten minste één van de 3 parameters (aINCAT, I-RODS of Grip Strength).

In alle groepen met eerdere CIDP-medicatie bereikte het merendeel van de patiënten bevestigde ECI.

Tabel 6. Bewijs van klinische verbetering bij patiënten met CIDP in ARGX-113-1802 Fase A

ECI-responders en tijd tot eerste bevestigde ECI	Fase A
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 322)
ECI-responders (patiënten met bevestigde klinische verbetering) n/N (%) (95%-BI)	214/322 (66,5%) (61,0; 71,6)
Tijd tot eerste bevestigde ECI in dagen mediaan (95%-BI)	43,0 (31,0; 51,0)

n = aantal patiënten waarvoor waarneming werd gemeld; N = aantal patiënten in de analyseset

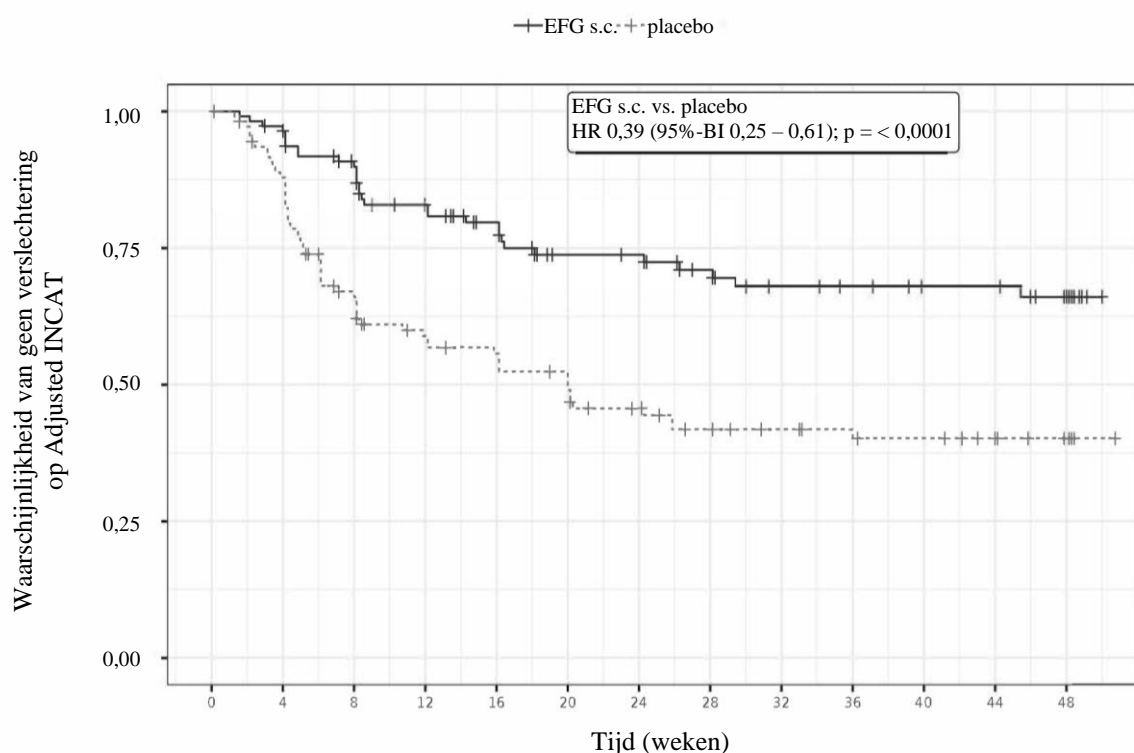
In Fase B werd het primaire eindpunt gedefinieerd als de tijd tot het optreden van het eerste bewijs van klinische verslechtering (toename van 1 punt op aINCAT vergeleken met baseline van Fase B, bevestigd bij een volgende bezoek na de eerste toename van 1 punt op aINCAT, of toename van ≥ 2 punten op aINCAT vergeleken met baseline van Fase B). Patiënten die efgartigimod alfa subcutaan kregen, bleven significant langer recidievrij (d.w.z. geen klinische verslechtering) in vergelijking met patiënten die placebo kregen, zoals aangetoond door een hazard ratio van 0,394 [95%-BI (0,253; 0,614)]. 31/111 (27,9%) van de patiënten die efgartigimod alfa subcutaan kregen in Fase B van de studie ondervond een recidief, vergeleken met 59/110 (53,6%) van de patiënten die placebo kregen. De resultaten staan vermeld in tabel 7 en afbeelding 2.

Tabel 7. Eerste bewijs van klinische verslechtering bij patiënten met CIDP in studie ARGX-113-1802 Fase B

Tijd tot 1 ^e aINCAT-toename (klinische verslechtering)	Fase B	
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 111)	Placebo (N = 110)
Hazard ratio (95%-BI)	0,394 (0,253; 0,614) p-waarde < 0,0001	
Mediaan tijd in dagen (95%-BI)	NB (NB; NB)	140,0 (75,0; NB)

NB = niet berekend; N = aantal patiënten in analyseset; aINCAT = adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment

Afbeelding 2. Tijd tot eerste verslechtering aINCAT (Kaplan-Meier-curve) bij patiënten met CIDP in studie ARGX-113-1802 Fase B



Aantal deelnemers met risico

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

Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vyvgart in een of meerdere subgroepen van pediatriische patiënten bij de behandeling van myasthenia gravis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Vyvgart in alle subgroepen van pediatriische patiënten met CIDP (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens is de geschatte biologische beschikbaarheid bij efgartigimod alfa 1.000 mg subcutaan 77%.

De gemiddelde C_{trough} na 4 wekelijkse toedieningen met efgartigimod alfa 1.000 mg subcutaan en efgartigimod alfa 10 mg/kg intraveneus waren respectievelijk 22,0 $\mu\text{g/ml}$ (37% CV) en 14,9 $\mu\text{g/ml}$ (43% CV). De $AUC_{0-168\text{h}}$ van efgartigimod alfa na toediening van één behandelcyclus met 1.000 mg subcutaan en 10 mg/kg intraveneus waren vergelijkbaar.

Bij patiënten die continue subcutane toediening van efgartigimod alfa 1.000 mg eenmaal per week ontvingen, varieerde de gemiddelde C_{trough} van 14,9 tot 20,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distributie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens bij gezonde proefpersonen en patiënten is het distributievolume 18 l.

Biotransformatie

Efgartigimod alfa wordt naar verwachting door proteolytische enzymen afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is 80 tot 120 uur (3 tot 5 dagen). Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse van gegevens is de klaring 0,128 l/u. Het molecuulgewicht van efgartigimod alfa is ongeveer 54 kDa, wat ligt op de grens van moleculen die renaal gefiltreerd worden.

Lineariteit/non-lineariteit

Het farmacokinetische profiel van efgartigimod alfa is lineair, onafhankelijk van dosis of tijd, met een minimale accumulatie.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht, ras en lichaamsgewicht

De farmacokinetiek van efgartigimod alfa werd niet beïnvloed door leeftijd (19-84 jaar), geslacht, ras en lichaamsgewicht.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Het effect van de nierfunctiemarker geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] als covariabele in een farmacokinetische populatieanalyse liet een toename van de blootstelling (11% tot 21%) zien bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). Voor patiënten met een lichte nierfunctiestoornis wordt geen specifieke dosisaanpassing aanbevolen.

Er zijn onvoldoende gegevens over de invloed van een matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) en een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) op de farmacokinetische parameters van efgartigimod alfa.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen speciale farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Het effect van leverfunctiemarkers als covariabelen in een farmacokinetische populatieanalyse liet geen invloed zien op de farmacokinetiek van efgartigimod alfa.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Intraveneuze toediening van efgartigimod alfa in reproductieonderzoeken met ratten en konijnen leidde niet tot nadelige effecten op vruchtbaarheid en zwangerschap en er werden ook geen teratogene effecten waargenomen tot dosisniveaus die overeenkomen met 11-voudige (ratten) en 56-voudige (konijnen) blootstelling bij de mens bij 10 mg/kg op basis van AUC.

Carcinogeniciteit en genotoxiciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van het carcinogene en genotoxische potentieel van efgartigimod alfa.

In de meeste weefsels van het menselijk lichaam wordt hyaluronidase aangetroffen. Niet-klinische gegevens voor recombinant humaan hyaluronidase duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, met inbegrip van eindpunten op het gebied van veiligheidsfarmacologie. Studies naar reproductietoxiciteit met rHuPH20 duiden op embryofoetale toxiciteit bij muizen bij hoge systemische blootstelling, maar lieten geen teratogeen potentieel zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20)

L-argininehydrochloride

L-histidine

L-histidinehydrochloride-monohydraat

L-methionine

Polysorbaat 80 (E433)

Natriumchloride

Sucrose

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Patiënten mogen de ongeopende voorgevulde spuit in de oorspronkelijke verpakking bij kamertemperatuur tot maximaal 30 °C bewaren voor een eenmalige periode van maximaal 1 maand nadat de spuit uit de koelkast is gehaald of tot de vervaldatum, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Vanuit microbiel oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaarperiodes en -condities na opening bij de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (type I glas) met een rubberen stop en een rubberen afsluitdop.

Verpakkingsgrootte:

1 voorgevulde spuit.

4 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vyvgart wordt geleverd als een gebruiksklare oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik. Het geneesmiddel hoeft niet te worden verdund.

Inspecteer visueel of de inhoud van de voorgevulde spuit een geelachtige, heldere tot opaalachtige kleur heeft en vrij van deeltjes is. Als er zichtbare deeltjes worden waargenomen mag de voorgevulde spuit niet worden gebruikt.

Nadat de voorgevulde spuit uit de koelkast is gehaald, moet u minstens 30 minuten wachten alvorens te injecteren, zodat de injectieflacon op kamertemperatuur kan komen (zie rubriek 4.2). Na bereiding voor injectie moet het onmiddellijk worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 augustus 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Verenigde Staten van Amerika

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
efgartigimod alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

400 mg/20 ml
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg efgartigimod alfa

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat; dinatriumwaterstoffosfaat, watervrij;
natriumchloride; argininehydrochloride; polysorbaat 80; water voor injecties.

Zie de bijsluiter voor nadere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1674/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vyvgart 20 mg/ml steriel concentraat
efgartigimod alfa
Voor IV gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 mg/20 ml

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie
efgartigimod alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 1.000 mg efgartigimod alfa in 5,6 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: recombinant humaan hyaluronidase, L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20, natriumchloride, sucrose, water voor injecties.

Zie de bijsluiter voor nadere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1674/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

vyvgart 1.000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vyvgart 1.000 mg injectie
efgartigimod alfa
Subcutaan

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Niet schudden.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5,6 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
efgartigimod alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit bevat 1.000 mg efgartigimod alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: recombinant humaan hyaluronidase, L-argininehydrochloride, L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 80, natriumchloride, sucrose, water voor injecties.

Zie de bijsluiter voor nadere informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
4 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik.
Niet schudden.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1674/003 1 voorgevulde spuit
EU/1/22/1674/004 4 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

vyvgart 1.000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP DE ACHTERKANT VAN DE TRAY

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
efgartigimod alfa

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

argenx (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Raadpleeg de bijsluiter voor informatie over het bewaren.
Niet schudden.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vyvgart 1.000 mg injectie
efgartigimod alfa
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vyvgart 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie efgartigimod alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vyvgart en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vyvgart en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vyvgart?

Vyvgart bevat de werkzame stof efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa bindt aan een eiwit in het lichaam dat neonatale Fc-receptor (FcRn) wordt genoemd en blokkeert het. Door FcRn te remmen, verlaagt efgartigimod alfa de hoeveelheid IgG-autoantilichamen. Dat zijn eiwitten van het afweersysteem die per ongeluk delen van iemands eigen lichaam aanvallen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vyvgart wordt samen met de standaardtherapie gebruikt voor de behandeling van volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis, een auto-immuunziekte die spierzwakte veroorzaakt. Gegeneraliseerde myasthenia gravis kan meerdere spiergroepen in het lichaam aantasten. De aandoening kan ook leiden tot kortademigheid, extreme vermoeidheid en moeite met slikken.

Bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis worden eiwitten op de zenuwen, zogenaamde acetylcholinereceptoren, aangevallen en beschadigd door IgG-autoantilichamen. Vanwege deze schade kunnen de zenuwen de spieren niet zoals normaal laten samentrekken. Dat leidt tot spierzwakte en moeite met bewegen. Door zich te binden aan het FcRn-eiwit en de hoeveelheid autoantilichamen te verminderen, kan Vyvgart het vermogen van spieren om samen te trekken verbeteren en de symptomen van de ziekte en hun invloed op de dagelijkse activiteiten verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA-) klasse V

Uw arts mag dit geneesmiddel niet voorschrijven als u aan de beademing ligt vanwege spierzwakte door gegeneraliseerde myasthenia gravis (myasthenische crisis).

Infecties

Een behandeling met Vyvgart kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties verlagen. Vertel uw arts daarom of u een infectie heeft voordat u met Vyvgart start.

Infusiereacties en allergische reacties

Vyvgart bevat een eiwit dat bij sommige mensen een reactie zoals uitslag of jeuk kan veroorzaken. Vyvgart kan een anafylactische reactie (een ernstige allergische reactie) veroorzaken. Als u tijdens of na de infusie klachten krijgt van een allergische reactie zoals zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, of als u kortademig wordt, het gevoel heeft dat u uw bewustzijn verliest of huiduitslag krijgt, laat dit dan onmiddellijk weten aan uw arts. Tijdens de behandeling en gedurende 1 uur erna wordt u gecontroleerd op tekenen van een infusiereactie of een allergische reactie.

Inenting (vaccinaties)

Vertel het uw arts als u in de afgelopen 4 weken een vaccin heeft gekregen of als u van plan bent om u binnenkort te laten vaccineren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid van Vyvgart zijn bij deze groep niet vastgesteld.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor de behandeling van patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vyvgart nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Vyvgart bevat natrium

Dit middel bevat 67,2 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 3,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Dit geneesmiddel zal verder bereid worden voor toediening met een oplossing die natrium bevat en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium uit alle bronnen die de patiënt per dag tot zich neemt.

Vyvgart bevat polysorbaat

Dit medicijn bevat 4,1 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling wordt gegeven door uw arts of een andere zorgverlener. Uw zorgverlener zal het product eerst verdunnen. De verdunning wordt vanuit een infuuszak via een slangetje gedurende 1 uur rechtstreeks toegediend in een van uw aderen.

Welke dosis Vyvgart krijgt u en hoe vaak?

De dosis die u krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht en wordt toegediend in cycli van één infusie per week gedurende 4 weken. Uw arts zal bepalen of er meer behandelcycli nodig zijn. Instructies voor de zorgverlener over het juiste gebruik van dit geneesmiddel worden gegeven aan het eind van dit document.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis van dit middel toegediend heeft gekregen dan is voorgeschreven, neem dan voor advies contact op met uw arts.

Bent u een afspraak vergeten waar u Vyvgart krijgt?

Bent u een afspraak vergeten? Neem dan voor advies onmiddellijk contact op met uw arts en zie de rubriek 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' hieronder.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als de behandeling met Vyvgart wordt onderbroken of stopgezet, kunnen uw symptomen van gegeneraliseerde myasthenia gravis terugkomen. Praat met uw arts voordat u stopt met dit middel. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen en risico's met u bespreken. Uw arts zal u ook goed willen controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts zal vóór de behandeling de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's en voordelen van Vyvgart zijn.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u het volgende merkt:

Tijdens of na de infusie tekenen van een ernstige allergische reactie (een anafylactische reactie), zoals zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademigheid, het gevoel dat u uw bewustzijn verliest, of huiduitslag.

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen zijn, vraag dan of uw arts ze wil uitleggen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- neus- en keelinfecties (infecties van de bovenste luchtwegen).

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn of een branderig gevoel tijdens het plassen, wat een teken kan zijn van een urineweginfectie
- ontsteking van de luchtwegen in de longen (bronchitis)
- spierpijn (myalgie)
- hoofdpijn tijdens of na de toediening van Vyvgart
- misselijkheid.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties tijdens of na de infusie:
 - zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademigheid

- bleke huid, een zwakke en snelle polsslag of het gevoel dat u uw bewustzijn verliest
- plotselinge huiduitslag, jeuk of galbulten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als er zichtbare deeltjes worden waargenomen en/of de vloeistof in de injectieflacon verkleurd is.

Na verdunning moet het product onmiddellijk worden gebruikt en moet de infusie binnen 4 uur na verdunning zijn voltooid. Laat het verdunde geneesmiddel voorafgaand aan toediening op kamertemperatuur komen. De infusie moet worden voltooid binnen 4 uur nadat het verdunde geneesmiddel uit de koelkast is gehaald.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is efgartigimod alfa.

- Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/ml).

De andere stoffen in dit middel zijn:

- natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat
- dinatriumwaterstoffosfaat, watervrij
- natriumchloride
- argininehydrochloride
- polysorbaat 80 (E433)
- water voor injecties

Hoe ziet Vyvgart eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyvgart wordt aangeboden als een steriel concentraat voor intraveneuze (i.v.) infusie (20 ml in een injectieflacon – verpakkingsgrootte van 1).

Vyvgart is een vloeistof. Deze is kleurloos tot enigszins geel, helder tot bijna helder.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

Fabrikant

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzingen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Vyvgart hanteren

1. Hoe wordt Vyvgart geleverd?

Elke injectieflacon bevat 400 mg efgartigimod alfa in een concentratie van 20 mg/ml die verdund moet worden in 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

2. Voorafgaand aan toediening

Reconstitutie en verdunning moeten volgens de regels voor goede praktijken worden uitgevoerd, vooral wat betreft de inachtneming van asepsis.

Vyvgart moet voor toediening door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg middels een aseptische werkwijze worden bereid.

Bereken het volgende aan de hand van de formule in de onderstaande tabel:

- De dosis Vyvgart die nodig is op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt in de aanbevolen dosis van 10 mg/kg. Gebruik bij patiënten die meer dan 120 kg wegen een lichaamsgewicht van 120 kg om de dosis te berekenen. De maximale totale dosis per infusie is 1.200 mg. Elke injectieflacon bevat 400 mg efgartigimod alfa in een concentratie van 20 mg/ml.
- Het aantal benodigde injectieflacons.
- Het volume 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Het totale volume van het verdunde geneesmiddel is 125 ml.

Tabel 1. Formule

Stap 1 – Bereken de dosis (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{gewicht (kg)}$
Stap 2 – Bereken het volume van het concentraat (ml)	$\text{dosis (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Stap 3 – Bereken het aantal injectieflacons	$\text{volume van het concentraat (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Stap 4 – Bereken het volume 0,9% - (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (ml)	$125 \text{ ml} - \text{concentraatvolume (ml)}$

3. Bereiding en toediening

- Dien Vyvgart niet toe als intraveneuze push- of bolusinjectie.
- Vyvgart mag alleen via een intraveneus infuus worden toegediend zoals hieronder is beschreven.

Bereiding

- Inspecteer visueel of de inhoud van de injectieflacon helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot enigszins geel en vrij van deeltjes is. Als er zichtbare deeltjes worden waargenomen en/of de vloeistof in de injectieflacon is verkleurd, moet de injectieflacon worden weggegooid. Schud de injectieflacons niet.
- Gebruik een aseptische werkwijze gedurende de bereiding van de verdunde oplossing:
 - Zuig voorzichtig de benodigde hoeveelheid Vyvgart op uit het juiste aantal injectieflacons met behulp van een steriele spuit en naald. Gooi deels gebruikte of lege injectieflacons weg.
 - Breng de berekende dosis van het product over in een infuuszak.

- Verdun het opgezogen product door toevoeging van de berekende hoeveelheid 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om een totaal volume van 125 ml te maken.
- Keer de infuuszak met het verdunde product voorzichtig **zonder te schudden** om zodat het product en het verdunningsmiddel goed worden gemengd.
- De oplossing van efgartigimod alfa verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie kan worden toegediend met behulp van zakken van polyethyleen (PE), polyvinylchloride (PVC), ethyleenvinylacetaat (EVA) en ethyleen/polypropyleen-copolymeer (polyolefine zakken), alsook met infuuslijnen van PE, PVC en polyurethaan/polypropyleen, samen met filters van polyurethaan (PUR) of PVC met een filtermembraan van polyethersulfon (PES) of polyvinylideenfluoride (PVDF).

Toediening

- Vyvgart moet via een intraveneus infuus door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend. Niet toedienen als een push- of bolusinjectie.
- Inspecteer de oplossing voorafgaand aan de toediening visueel op deeltjes.
- Infundeer de volledige 125 ml van het verdunde geneesmiddel gedurende 1 uur met behulp van een filter van 0,2 µm. Dien de oplossing in zijn geheel toe. Na toediening van het product moet de lijn worden gespoeld met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.
- Dien het middel onmiddellijk na verdunning toe en voltooi de infusie van de verdunde oplossing binnen 4 uur na verdunning.
- De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningsmethode de risico's van microbiële besmetting uitsluit. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, ligt de verantwoordelijkheid voor de bewaarperiodes en de condities na opening bij de gebruiker. Niet in de vriezer bewaren. Laat het verdunde geneesmiddel voorafgaand aan toediening op kamertemperatuur komen. Voltooi de infusie binnen 4 uur nadat het verdunde geneesmiddel uit de koelkast is gehaald. Het verdunde geneesmiddel mag op geen enkele andere wijze dan via omgevingslucht worden verwarmd.
- Indien er infusiereacties optreden, moet de infusie met lagere snelheid worden toegediend, worden onderbroken of helemaal worden stopgezet.
- Andere geneesmiddelen mogen niet via zijpoorten van het infuus worden geïnjecteerd of met Vyvgart worden gemengd.

4. Speciale hantering en bewaring

Bewaar de injectieflacons in een koelkast (2 °C - 8 °C) tot het moment van gebruik. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie efgartigimod alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vyvgart en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vyvgart en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vyvgart?

Vyvgart bevat de werkzame stof efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa bindt aan een eiwit in het lichaam dat neonatale Fc-receptor (FcRn) wordt genoemd en blokkeert het. Door FcRn te remmen, verlaagt efgartigimod alfa de hoeveelheid autoantilichamen van het type immuunglobuline G (IgG). Dat zijn eiwitten van het afweersysteem die per ongeluk delen van iemands eigen lichaam aanvallen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vyvgart wordt samen met de standaardtherapie gebruikt voor de behandeling van volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis, een auto-immuunziekte die spierzwakte veroorzaakt. Gegeneraliseerde myasthenia gravis kan meerdere spiergroepen in het lichaam aantasten. De aandoening kan ook leiden tot kortademigheid, extreme vermoeidheid en moeite met slikken.

Bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis worden eiwitten op de zenuwen, zogenaamde acetylcholinereceptoren, aangevallen en beschadigd door IgG-autoantilichamen. Vanwege deze schade kunnen de zenuwen de spieren niet zoals normaal laten samentrekken. Dat leidt tot spierzwakte en moeite met bewegen. Door zich te binden aan het FcRn-eiwit en de hoeveelheid autoantilichamen te verminderen, kan Vyvgart het vermogen van spieren om samen te trekken verbeteren en de symptomen van de ziekte en hun invloed op de dagelijkse activiteiten verminderen.

Vyvgart wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP). Dit is een auto-immuunziekte. CIDP veroorzaakt spierzwakte en/of gevoelloosheid, voornamelijk in de armen en benen. Vyvgart kan de zenuwen tegen aanvallen beschermen en de symptomen van de ziekte en hun impact op de dagelijkse activiteiten verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA-) klasse V

Uw arts mag dit geneesmiddel niet voorschrijven als u aan de beademing ligt vanwege spierzwakte door gegeneraliseerde myasthenia gravis (myasthenische crisis).

Infecties

Een behandeling met Vyvgart kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties verlagen. Vertel uw arts daarom of u een infectie heeft voordat u met Vyvgart start.

Injectiereacties en allergische reacties

Vyvgart bevat een eiwit dat bij sommige mensen een reactie zoals uitslag of jeuk kan veroorzaken. Vyvgart kan een anafylactische reactie (een ernstige allergische reactie) veroorzaken. Als u tijdens of na de injectie klachten krijgt van een allergische reactie zoals zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademig wordt, het gevoel heeft dat u uw bewustzijn verliest of huiduitslag krijgt, laat dit dan onmiddellijk weten aan uw arts.

Inentingen (vaccinaties)

Vertel het uw arts als u in de afgelopen 4 weken een vaccin heeft gekregen of als u van plan bent om u binnenkort te laten vaccineren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid van Vyvgart zijn bij deze groep niet vastgesteld.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor de behandeling van patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vyvgart nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Vyvgart bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Vyvgart bevat polysorbaat

Dit medicijn bevat 2,7 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 0,4 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergiën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke dosis Vyvgart krijgt u en hoe vaak?

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

De aanbevolen dosering is 1.000 mg, gegeven in cycli van één injectie per week gedurende 4 weken. Uw arts zal bepalen of er meer behandelcycli nodig zijn.

Wordt u al behandeld met Vyvgart in uw ader en wilt u overstappen op Vyvgart onder de huid? Dan krijgt u de eerste onderhuidse injectie in plaats van een infuus in de ader bij het begin van de nieuwe behandelcyclus.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

De aanbevolen dosering is 1.000 mg, gegeven als één injectie per week. Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts dit veranderen in 1 injectie elke 2 weken.

Vyvgart injecteren

Vyvgart wordt gegeven als een injectie onder de huid (dat heet '*subcutaan*'). U en uw arts moeten beslissen of u of uw verzorger na een goede training Vyvgart mag injecteren. De eerste zelfinjectie moet worden uitgevoerd onder toezicht van uw zorgverlener. Het is belangrijk dat u niet probeert om Vyvgart te injecteren voordat u een training heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Als u of uw verzorger Vyvgart injecteert, moet u of uw verzorger de gebruiksaanwijzing aan het eind van deze bijsluiter goed lezen en opvolgen (zie '**Belangrijke instructies voor het gebruik**'). Heeft u vragen over het uzelf geven van injecties? Bespreek die dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Omdat Vyvgart wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig gebruik, is het niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt. Maakt u zich toch zorgen, neem dan voor advies contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken of bent u een afspraak vergeten waar u Vyvgart krijgt?

Houd goed bij wanneer u uw volgende dosis moet krijgen. Het is belangrijk Vyvgart precies te gebruiken zoals uw arts heeft voorgeschreven.

- Als u binnen drie dagen na de dag waarop u de dosis zou moeten krijgen eraan denkt, neem hem dan zodra u eraan denkt en ga dan door met uw oorspronkelijke doseringsschema.
- Als u later dan drie dagen eraan denkt, vraag dan aan uw arts wanneer u uw volgende dosis zou moeten nemen.
- Bent u een afspraak vergeten? Neem dan voor advies onmiddellijk contact op met uw arts.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als de behandeling met Vyvgart wordt onderbroken of stopgezet, kunnen uw symptomen terugkomen. Praat met uw arts voordat u stopt met dit middel. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen en risico's met u bespreken. Uw arts zal u ook goed willen controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts zal vóór de behandeling de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's en voordelen van Vyvgart zijn.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u het volgende merkt:

Tijdens of na de injectie tekenen van een ernstige allergische reactie (een anafylactische reactie), zoals zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademigheid, het gevoel dat u uw bewustzijn verliest, of huiduitslag.

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen zijn, vraag dan of uw arts ze wil uitleggen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- neus- en keelinfecties (infecties van de bovenste luchtwegen)
- reacties op de plaats waar de injectie werd gegeven. Dit kan roodheid, jeuk of pijn inhouden. Deze injectieplaatsreacties zijn gewoonlijk licht tot matig en treden normaal gesproken op binnen een dag na de injectie.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn of een branderig gevoel tijdens het plassen, wat een teken kan zijn van een urineweginfectie
- ontsteking van de luchtwegen in de longen (bronchitis)
- spierpijn (myalgie)
- misselijkheid.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties tijdens of na de injectie:
 - zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademigheid
 - bleke huid, een zwakke en snelle polsslag of het gevoel dat u uw bewustzijn verliest
 - plotselinge huiduitslag, jeuk of galbulten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Zo nodig kunnen ongeopende injectieflacons maximaal 3 dagen bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. Na bewaren bij kamertemperatuur kunnen ongeopende injectieflacons worden teruggeplaatst in de koelkast. De totale tijd buiten de koeling en bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 3 dagen.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare deeltjes in zitten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is efgartigimod alfa. Elke injectieflacon bevat 1.000 mg efgartigimod alfa in 5,6 ml. Elke ml bevat 180 mg efgartigimod alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn: recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 20 (E432), natriumchloride, sucrose, water voor injecties. Zie rubriek 2 'Vyvgart bevat natrium'.

Hoe ziet Vyvgart eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyvgart is een enigszins gele, heldere tot licht troebele oplossing, geleverd als oplossing voor een onderhuidse injectie, klaar voor gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Belangrijke instructies voor het gebruik

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie
efgartigimod alfa
Subcutaan gebruik

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Zorg ervoor dat u deze gebruiksinstructies leest en begrijpt voordat u Vyvgart injecteert. Als u of uw verzorger bereid bent om Vyvgart toe te dienen, krijgt u van uw zorgverlener een training hoe u Vyvgart moet injecteren. Voordat u het voor de eerste keer gebruikt, moet uw zorgverlener u of uw verzorger laten zien hoe u Vyvgart op de juiste manier klaarmaakt en injecteert. Het is noodzakelijk dat u onder toezicht van een zorgverlener laat zien dat u het geneesmiddel op de juiste manier kunt toedienen. Het is belangrijk dat u niet probeert het geneesmiddel te injecteren voordat u een training heeft gehad en u of uw verzorger zeker weet dat u weet hoe u Vyvgart moet gebruiken. Heeft u vragen? Stel die dan aan uw arts of verpleegkundige.


Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Vyvgart subcutaan (onder de huid) injecteert

- **Alleen voor subcutaan gebruik.**
- De injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Bewaar injectieflacons **niet**, zelfs niet als ze niet leeg zijn.
- Gebruik een injectieflacon **niet** als u ongewone troebelheid of zichtbare deeltjes ziet. Het geneesmiddel moet er enigszins geel, helder tot licht troebel uitzien.
- Schud de injectieflacon **niet** tijdens het hanteren.
- Gebruik **geen** beschadigde injectieflacons of injectieflacons zonder beschermdop. Meld beschadigde injectieflacons of injectieflacons zonder beschermdop en stuur of breng ze terug naar de apotheek.

Vyvgart bewaren


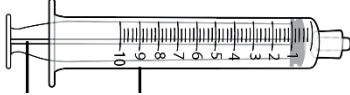
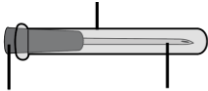
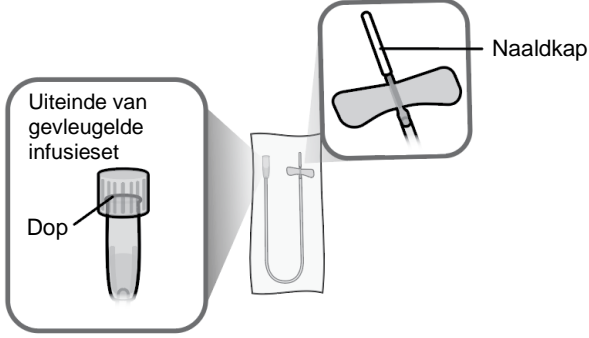

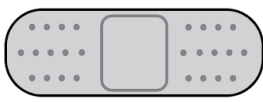

- Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Indien nodig kunnen ongeopende injectieflacons maximaal 3 dagen bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard. Na bewaren bij kamertemperatuur mogen ongeopende injectieflacons terug in de koelkast. De totale tijd buiten de koeling en bij kamertemperatuur mag niet langer zijn dan 3 dagen.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Inhoud van de verpakking

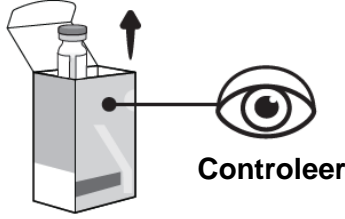

1 injectieflacon met Vyvgart	
Vyvgart bijsluiters en gebruiksinstructies	

Extra benodigheden, niet in de verpakking

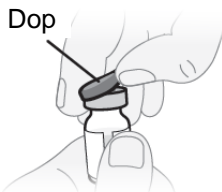
Bewaar extra benodigheden bij kamertemperatuur op een droge plaats

Alcoholdoekjes	 <p>Alcoholdoekjes</p>
Injectiespuit van 10 ml	 <p>Zuiger Cilinder</p>
Overbrengnaald 18 gauge, lengte ≥ 38 mm	 <p>Naaldkap Naaldhub Naald (in de beschermkap)</p>
Gevleugelde infusieset met een slang van 25 gauge, 30 cm, met een maximaal vulvolume van 0,4 ml	 <p>Uiteinde van gevleugelde infusieset Dop Naaldkap</p>
Steriel gaas	
Pleister	
Naaldencontainer	 <p>NAALDEN CONTAINER</p>

De benodigdheden voorbereiden

<p>Stap 1 Haal de doos met de injectieflacon uit de koelkast.</p>	
<p>Stap 2 Haal de injectieflacon uit de doos en controleer of:</p> <ul style="list-style-type: none">• de injectieflacon niet gebarsten of gebroken is, tekenen van beschadiging vertoont of dat de beschermdop ontbreekt;• de vervaldatum niet is verstreken. <p>Als aan een van de bovenstaande voorwaarden niet wordt voldaan, niet injecteren en deze informatie melden aan de apotheek.</p>	
<p>Stap 3 Wacht minstens 15 minuten tot de injectieflacon op natuurlijke wijze is opgewarmd tot kamertemperatuur.</p> <p>Controleer of het geneesmiddel in het flesje enigszins geel, helder tot licht troebel is en geen zichtbare deeltjes bevat.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><ul style="list-style-type: none">• Probeer niet om de injectieflacon op een andere manier op te warmen dan door deze bij kamertemperatuur te laten staan.• Schud de injectieflacon niet.</div>	
<p>Stap 4 Verzamel alle volgende extra benodigdheden:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 alcoholdoekjes• 1 injectiespuit van 10 ml• 1 overbrenghaald van 18 gauge• 1 gevleugelde infusieset van 25 gauge x 30 cm• 1 steriel gaasje• 1 pleister• 1 naaldencontainer (zie stap 28)	
<p>Stap 5 5a. Maak het werkgebied schoon. 5b. Was uw handen met zeep en droog ze goed af.</p>	

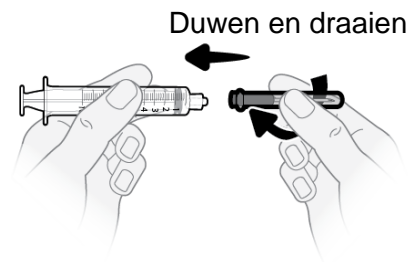
De spuit voorbereiden

<p>Stap 6 Haal de beschermende plastic flip-offdop van de injectieflacon.</p> <p>De aluminium afdichting moet op zijn plaats blijven.</p>	
<p>Stap 7 Maak de rubberen stop schoon met een nieuw alcoholdoekje.</p> <p>Laat minstens 30 seconden op natuurlijk wijze aan de lucht drogen. Blaas niet op de rubberen stop.</p>	

Stap 8

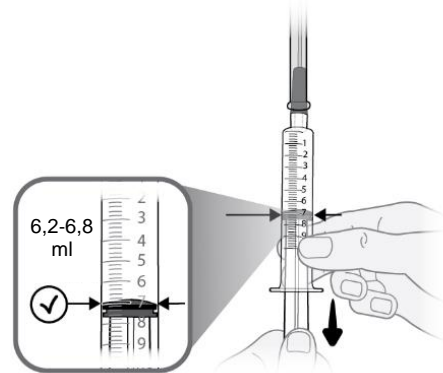
Haal de spuit en de overbrengnaald uit de verpakking. Druk de overbrengnaald op de spuit en draai hem rechtsom totdat de naald stevig op de spuit zit.

Raak de punt van de spuit of de onderkant van de naald **niet** aan om ziektekiemen en infectiegevaar te voorkomen.



Stap 9

Trek de zuiger langzaam omhoog en zuig 6,2 tot 6,8 ml lucht in de spuit.



Stap 10

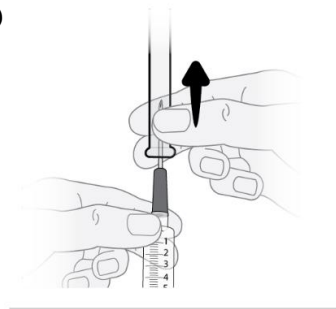
10a. Houd de spuit vast bij de naaldhub waar de naald is aangesloten op de spuit.

10b. Pak de naaldkap van de overbrengnaald vast en trek de naaldkap er voorzichtig recht van de naald af; trek van u af.

10c. Leg de naaldkap van de overbrengnaald op een schoon, vlak oppervlak.

- Gooi de naaldkap **niet** weg. U moet de naaldkap na gebruik weer op de overbrengnaald zetten en dan verwijderen.
Houd de naald steriel:
- Raak de naald of naaldpunt **niet** aan.
- Leg de naald **niet** ergens neer nadat de naaldkap eraf is gehaald.

10b)



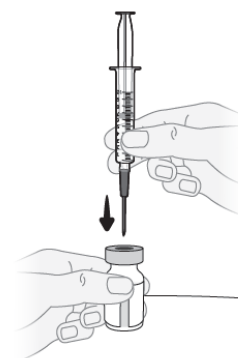
10c)



Stap 11

Houd de injectieflacon rechtop op een vlak oppervlak en steek de overbrengnaald door het midden van de gedesinfecteerde rubberen stop.

Prik de rubberen stop van de injectieflacon **niet** meer dan één keer door om lekkage te voorkomen.



Stap 12

Draai de injectieflacon ondersteboven terwijl de overbrengnaald in de injectieflacon blijft.

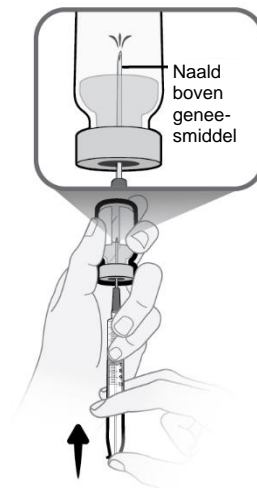
**Stap 13**

13a. Zorg ervoor dat de overbrengnaald in de injectieflacon naar boven wijst met de naaldpunt boven de geneesmiddeloplossing.

13b. Duw voorzichtig op de zuiger om alle lucht uit de spuit in de lege ruimte boven de geneesmiddeloplossing in de injectieflacon te spuiten.

13c. Houd uw vinger op de zuiger van de spuit gedrukt.

Injecteer **geen** lucht in de geneesmiddeloplossing omdat dit luchtbellen of schuim kan veroorzaken.

**Stap 14**

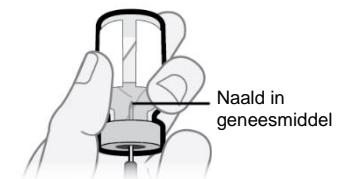
Vul de spuit als volgt:

14a. Houd uw vinger op de zuiger van de injectiespuit gedrukt en schuif de punt van de overbrengnaald in de geneesmiddeloplossing in de hals van de injectieflacon (dicht bij de dop van de injectieflacon) zodat de punt van de naald volledig is ondergedompeld in de oplossing.

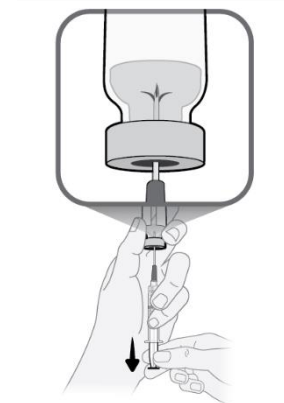
14b. Trek de zuiger langzaam terug en houd de punt van de overbrengnaald in de oplossing om luchtbellen en schuim in de spuit te voorkomen.

Vul de spuit met de volledige inhoud van de injectieflacon.

14a)



14b)



Stap 15

Verwijder grote luchtbellens, indien aanwezig.

15a. Houd de overbrengnaald in de injectieflacon en controleer de spuit op grote luchtbellens.

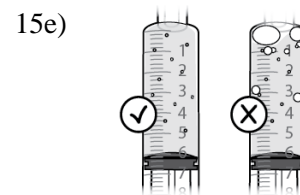
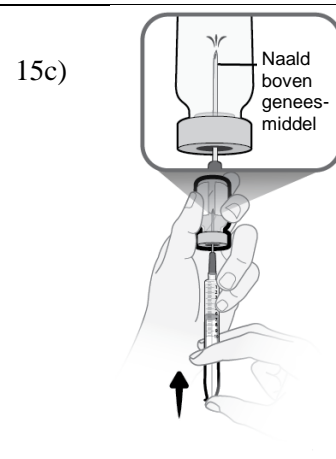
15b. Verwijder de grote luchtbellens door zachtjes met uw vingers op de cilinder van de spuit te tikken totdat de luchtbellens naar de bovenkant van de spuit stijgen.

15c. Beweeg de punt van de overbrengnaald boven de geneesmiddeloplossing en duw de zuiger langzaam omhoog om de luchtbellens uit de spuit te duwen.

15d. U kunt de resterende geneesmiddeloplossing uit de injectieflacon halen door de punt van de overbrengnaald weer in de oplossing te steken en de zuiger langzaam terug te trekken totdat de volledige inhoud van de injectieflacon in de spuit zit.

15e. Herhaal de bovenstaande stappen totdat u de grote luchtbellens heeft verwijderd.

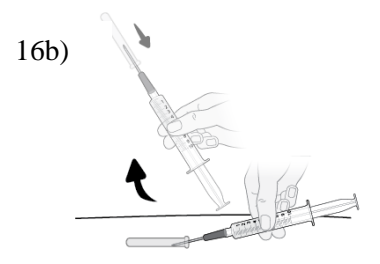
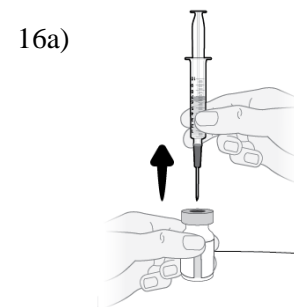
Als u niet alle vloeistof uit de injectieflacon kunt verwijderen, draait u de injectieflacon rechtop om bij de resterende hoeveelheid te komen.

**Stap 16**

16a. Draai de injectieflacon rechtop en haal de spuit en de overbrengnaald uit de injectieflacon.

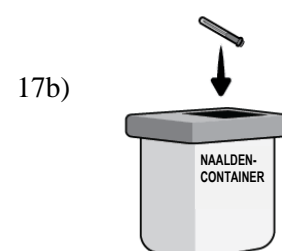
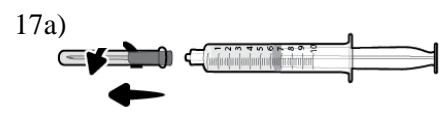
16b. Schuif met één hand de overbrengnaald in de naaldkap en maak een scheppende beweging omhoog zodat de naaldkap de naald helemaal bedekt.

16c. Als de overbrengnaald goed in de kap zit, draait u de naaldkap van de overbrengnaald op de spuit om hem volledig te bevestigen.

**Stap 17**

17a. Trek voorzichtig aan de overbrengnaald en draai hem linksom om hem van de spuit af te halen.

17b. Gooi de overbrengnaald weg in de naaldencontainer.



Vorbereidingen om Vyvgart te injecteren

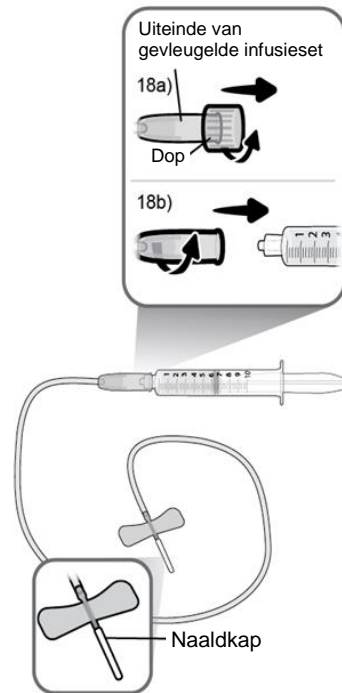
Stap 18

18a. Haal de dop van het uiteinde van de gevleugelde infusieset.

18b. Duw en draai het uiteinde van de gevleugelde infusieset voorzichtig rechtsom op de spuit totdat deze stevig vastzit.

De uiteindelijke spuitopstelling moet eruitzien als op de afbeelding rechts.

- Raak de punt van de spuit **niet** aan.
- Verwijder de naaldkap **niet**.

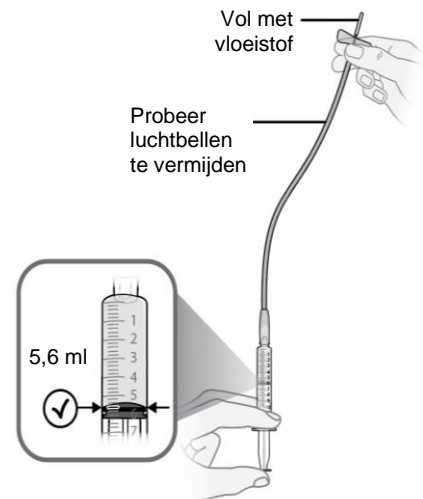


Stap 19

19a. Vul de slang van de gevleugelde infusieset door voorzichtig op de zuiger van de injectiespuit te duwen totdat de zuiger bij de markering van 5,6 ml staat. Aan het uiteinde van de naald zou u wat vloeistof moeten zien.

19b. Leg de injectiespuit en de bijbehorende gevleugelde infusieset op een schone, vlakke ondergrond.

Veeg overtollige geneesmiddeloplossing die uit de infusieset komt tijdens het vullen van de slang **niet** af.



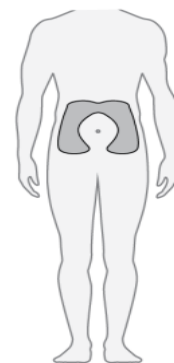
Stap 20

Kies een injectieplaats

- op de buik, minstens 5 cm van de navel.

Kies bij elke injectie een andere injectieplaats (roteer de injectieplaats) om ongemak te verminderen.

Opmerking:
Injecteer **niet** op plaatsen waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of op plaatsen met moedervlekken of littekens.



Stap 21

Desinfecteer de injectieplaats met een nieuw alcoholdoekje. Doe dit met een ronddraaiende beweging en veeg van binnen naar buiten.

Laat die plek minstens 30 seconden aan de lucht drogen.

Raak de injectieplaats na het desinfecteren **niet** aan.

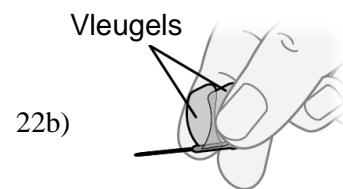
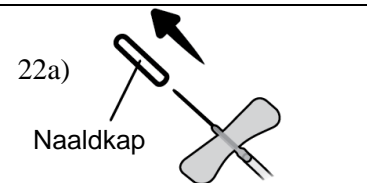
Vyvgart injecteren**Stap 22**

22a. Haal de naaldkap voorzichtig van de gevleugelde infusieset.

22b. Vouw de vleugels van de infusieset omhoog en houd de vleugels tussen uw duim en wijsvinger, met de naald onder de vleugels.

Opmerking:

Om infectie te voorkomen moet u ervoor zorgen dat de naald vóór het inbrengen in de huid nergens mee in contact komt.

**Stap 23**

Knijp met uw vrije hand in een huidplooi binnen de gedesinfecteerde injectieplaats en til hem omhoog. Pak genoeg huid om een 'tent' te maken waar u de naald in kunt steken.

Houd de huid **niet** te stevig vast om blauwe plekken te voorkomen.

**Stap 24**

Steek de naald midden in het vastgepakte huidgebied onder een hoek van ongeveer 45 graden.

Opmerking:

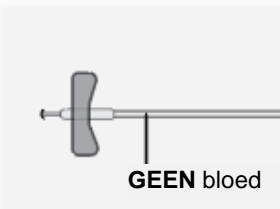
De naald moet soepel in de huid glijden. Als u weerstand voelt, kunt u de naald iets terugtrekken.

**Stap 25**

Controleer de infusieset. Controleer of er geen bloed is.

Belangrijk:

Ziet u bloed, trek de naald dan lichtjes terug zonder de naald uit de huid te trekken.



Stap 26

Injecteer door met een constante druk op de zuiger van de spuit te duwen totdat er geen geneesmiddel meer in de spuit zit. Dit komt overeen met de injectie van de aanbevolen dosis van 5,6 ml. De injectie duurt meestal 30 tot 90 seconden.

Opmerking:

- Als u ongemak ervaart, of als er geneesmiddel terugstroomt in de infuusslang, kunt u langzamer injecteren.
- In de infuusslang blijft wat vloeistof achter die niet wordt geïnjecteerd. Dit is normaal en het resterende geneesmiddel kan worden weggegooid.

Stap 27

27a. Nadat alle oplossing is geïnjecteerd, haalt u de naald uit de huid.

27b. Dek de injectieplaats af met een steriel verband, zoals een pleister.

Opmerking:

Als er na het verwijderen van de naald een klein druppeltje bloed te zien is, hoeft u zich **geen** zorgen te maken. Dit kan gebeuren als de naald tijdens het verwijderen in de huid prikt. Dep het bloed op met een steriel gaasje en druk er zachtjes op. Er mag geen verdere bloeding optreden. Breng een steriele pleister aan om de prikplaats af te dekken.

Vyvgart afvoeren

Stap 28

Gooi de gevleugelde infusieset (met de naald en spuit eraan vast) en de injectieflacon weg in de naaldencontainer.

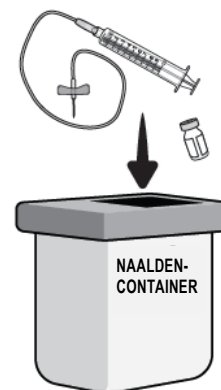
Als u **geen** naaldencontainer heeft, kunt u een container voor huishoudelijk afval gebruiken, maar alleen als die:

- is gemaakt van stevig plastic;
- kan worden afgesloten met een nauwsluitend, prikbestendig deksel, zonder dat er naalden uitsteken;
- rechtop staat en stabiel is;
- lekbestendig is;
- duidelijk is voorzien van een etiket met een waarschuwing dat er gevaarlijk afval in de container zit.

Gooi de volle container weg volgens de instructies van uw arts of apotheker.

Opmerking:

Houd de naaldencontainer altijd buiten het zicht en bereik van kinderen.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit efgartigimod alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vyvgart en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vyvgart en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vyvgart?

Vyvgart bevat de werkzame stof efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa bindt aan een eiwit in het lichaam dat neonatale Fc-receptor (FcRn) wordt genoemd en blokkeert het. Door FcRn te remmen, verlaagt efgartigimod alfa de hoeveelheid autoantilichamen van het type immuunglobuline G (IgG). Dat zijn eiwitten van het afweersysteem die per ongeluk delen van iemands eigen lichaam aanvallen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Vyvgart wordt samen met de standaardtherapie gebruikt voor de behandeling van volwassenen met gegeneraliseerde myasthenia gravis, een auto-immuunziekte die spierzwakte veroorzaakt. Gegeneraliseerde myasthenia gravis kan meerdere spiergroepen in het lichaam aantasten. De aandoening kan ook leiden tot kortademigheid, extreme vermoeidheid en moeite met slikken.

Bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis worden eiwitten op de zenuwen, zogenaamde acetylcholinereceptoren, aangevallen en beschadigd door IgG-autoantilichamen. Vanwege deze schade kunnen de zenuwen de spieren niet zoals normaal laten samentrekken. Dat leidt tot spierzwakte en moeite met bewegen. Door zich te binden aan het FcRn-eiwit en de hoeveelheid autoantilichamen te verminderen, kan Vyvgart het vermogen van spieren om samen te trekken verbeteren en de symptomen van de ziekte en hun invloed op de dagelijkse activiteiten verminderen.

Vyvgart wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP). Dit is een auto-immuunziekte. CIDP veroorzaakt spierzwakte en/of gevoelloosheid, voornamelijk in de armen en benen. Vyvgart kan de zenuwen tegen aanvallen beschermen en de symptomen van de ziekte en hun impact op de dagelijkse activiteiten verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA-) klasse V

Uw arts mag dit geneesmiddel niet voorschrijven als u aan de beademing ligt vanwege spierzwakte door gegeneraliseerde myasthenia gravis (myasthenische crisis).

Infecties

Een behandeling met Vyvgart kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties verlagen. Vertel uw arts daarom of u een infectie heeft voordat u met Vyvgart start.

Injectiereacties en allergische reacties

Vyvgart bevat een eiwit dat bij sommige mensen een reactie zoals uitslag of jeuk kan veroorzaken. Vyvgart kan een anafylactische reactie (een ernstige allergische reactie) veroorzaken. Als u tijdens of na de injectie klachten krijgt van een allergische reactie zoals zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademig wordt, het gevoel heeft dat u uw bewustzijn verliest of huiduitslag krijgt, laat dit dan onmiddellijk weten aan uw arts.

Inentingen (vaccinaties)

Vertel het uw arts als u in de afgelopen 4 weken een vaccin heeft gekregen of als u van plan bent om u binnenkort te laten vaccineren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 18 jaar, want de veiligheid en werkzaamheid van Vyvgart zijn bij deze groep niet vastgesteld.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor de behandeling van patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vyvgart nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft naar verwachting geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te gebruiken.

Vyvgart bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per spuit, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Vyvgart bevat polysorbaat

Dit medicijn bevat 2,1 mg polysorbaat 80 in elke spuit. Dit komt overeen met 0,4 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergiën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Welke dosis Vyvgart krijgt u en hoe vaak?

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

De aanbevolen dosering is 1.000 mg, gegeven in cycli van één injectie per week gedurende 4 weken. Uw arts zal bepalen of er meer behandelcycli nodig zijn.

Wordt u al behandeld met Vyvgart in uw ader en wilt u overstappen op Vyvgart onder de huid? Dan krijgt u de eerste onderhuidse injectie in plaats van een infuus in de ader bij het begin van de nieuwe behandelcyclus.

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

De aanbevolen dosering is 1.000 mg, gegeven als één injectie per week. Afhankelijk van uw reactie op de behandeling kan uw arts dit veranderen in 1 injectie elke 2 weken.

Vyvgart injecteren

Vyvgart wordt gegeven als een injectie onder de huid (dat heet '*subcutaan*'). U en uw arts moeten beslissen of u of uw verzorger na een goede training Vyvgart mag injecteren. De eerste zelfinjectie moet worden uitgevoerd onder toezicht van uw zorgverlener. Het is belangrijk dat u niet probeert om Vyvgart te injecteren voordat u een training heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Als u of uw verzorger Vyvgart injecteert, moet u of uw verzorger de gebruiksaanwijzing aan het eind van deze bijsluiter goed lezen en opvolgen (zie '**Belangrijke instructies voor het gebruik**'). Heeft u vragen over het uzelf geven van injecties? Bespreek die dan met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Omdat Vyvgart wordt geleverd in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, is het niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt. Maakt u zich toch zorgen, neem dan voor advies contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken of bent u een afspraak vergeten waar u Vyvgart krijgt?

Houd goed bij wanneer u uw volgende dosis moet krijgen. Het is belangrijk Vyvgart precies te gebruiken zoals uw arts heeft voorgeschreven.

- Als u binnen drie dagen na de dag waarop u de dosis zou moeten krijgen eraan denkt, neem hem dan zodra u eraan denkt en ga dan door met uw oorspronkelijke doseringsschema.
- Als u later dan drie dagen eraan denkt, vraag dan aan uw arts wanneer u uw volgende dosis zou moeten nemen.
- Bent u een afspraak vergeten? Neem dan voor advies onmiddellijk contact op met uw arts.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als de behandeling met Vyvgart wordt onderbroken of stopgezet, kunnen uw symptomen terugkomen. Praat met uw arts voordat u stopt met dit middel. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen en risico's met u bespreken. Uw arts zal u ook goed willen controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts zal vóór de behandeling de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's en voordelen van Vyvgart zijn.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u het volgende merkt:

Tijdens of na de injectie tekenen van een ernstige allergische reactie (een anafylactische reactie), zoals zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademigheid, het gevoel dat u uw bewustzijn verliest, of huiduitslag.

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen zijn, vraag dan of uw arts ze wil uitleggen.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- neus- en keelinfecties (infecties van de bovenste luchtwegen)
- reacties op de plaats waar de injectie werd gegeven. Dit kan roodheid, jeuk of pijn inhouden. Deze injectieplaatsreacties zijn gewoonlijk licht tot matig en treden normaal gesproken op binnen een dag na de injectie.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn of een branderig gevoel tijdens het plassen, wat een teken kan zijn van een urineweginfectie
- ontsteking van de luchtwegen in de longen (bronchitis)
- spierpijn (myalgie)
- misselijkheid.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties tijdens of na de injectie:
 - zwelling van het gezicht, de lippen, de keel of de tong, waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen, kortademigheid
 - bleke huid, een zwakke en snelle polsslag of het gevoel dat u uw bewustzijn verliest
 - plotselinge huiduitslag, jeuk of galbulten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

U kunt de ongeopende voorgevulde spuit ook bij kamertemperatuur bewaren in de oorspronkelijke verpakking bij maximaal 30 °C voor een periode van maximaal 1 maand nadat de spuit uit de koelkast is gehaald. Gooi de spuit weg als hij niet binnen die periode van 1 maand is gebruikt, of op de vervaldatum, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er zichtbare deeltjes in zitten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is efgartigimod alfa. Elke voorgevulde spuit bevat 1.000 mg efgartigimod alfa in 5,0 ml. Elke ml bevat 200 mg efgartigimod alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn: recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), L-argininehydrochloride, L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, polysorbaat 80 (E433), natriumchloride, sucrose, water voor injecties. Zie rubriek 2 'Vyvgart bevat natrium'.

Hoe ziet Vyvgart eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vyvgart is een enigszins gele, heldere tot licht troebele oplossing, geleverd als oplossing voor een onderhuidse injectie in een voorgevulde spuit, klaar voor gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Belangrijke instructies voor het gebruik

Vyvgart 1.000 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
efgartigimod alfa
Subcutaan gebruik

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Zorg ervoor dat u deze gebruiksinstructies leest en begrijpt voordat u Vyvgart injecteert. Als u of uw verzorger bereid bent om Vyvgart toe te dienen, krijgt u van uw zorgverlener een training hoe u Vyvgart moet injecteren. Voordat u het voor de eerste keer gebruikt, moet uw zorgverlener u of uw verzorger laten zien hoe u Vyvgart op de juiste manier klaarmaakt en injecteert. Het is noodzakelijk dat u onder toezicht van een zorgverlener laat zien dat u het geneesmiddel op de juiste manier kunt toedienen. Het is belangrijk dat u niet probeert het geneesmiddel te injecteren voordat u een training heeft gehad en u of uw verzorger zeker weet dat u weet hoe u Vyvgart moet gebruiken. Heeft u vragen? Stel die dan aan uw arts of verpleegkundige.

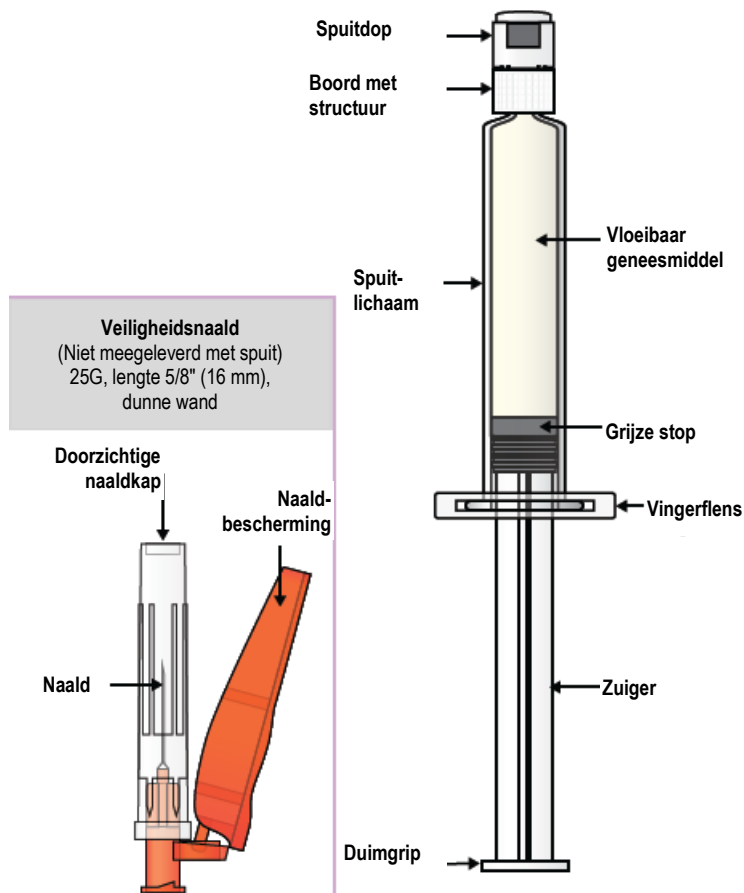
Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Vyvgart subcutaan (onder de huid) injecteert

- **Alleen voor subcutaan gebruik.**
- De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik en kan niet opnieuw worden gebruikt.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze langer dan 1 maand op kamertemperatuur is.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vervaldatum is verstreken.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze gebarsten, gebroken of beschadigd is of als de dop ontbreekt. Meld deze beschadigde voorgevulde spuiten aan de apotheek en stuur of breng ze terug naar de apotheek.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het geneesmiddel verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat. Het geneesmiddel moet er helder tot lichtgeel uitzien. Een lichte troebelheid is normaal.
- Schud de voorgevulde spuit **niet**.

Vyvgart voorgevulde spuit bewaren

- Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- U kunt de ongeopende voorgevulde spuit ook bij kamertemperatuur bewaren in de oorspronkelijke verpakking bij maximaal 30 °C voor een periode van maximaal 1 maand nadat de spuit uit de koelkast is gehaald. Gooi de spuit weg als hij niet binnen die periode van 1 maand is gebruikt, of op de vervaldatum, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Onderdelen van de voorgevulde spuit



De benodigheden verzamelen en controleren

1. De doos uit de koelkast halen

1.1 Haal de doos met de voorgevulde spuit uit de koelkast.

1.2 Haal 1 voorgevulde spuit uit de doos en plaats resterende voorgevulde spuiten terug in de koelkast voor later gebruik.

1.3 Haal de voorgevulde spuit uit de tray.

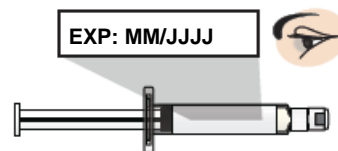
2. De voorgevulde spuit controleren vóór gebruik

2.1 Controleer de vervaldatum op de voorgevulde spuit.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vervaldatum is verstreken.

2.2 Controleer de staat van de voorgevulde spuit en de dop van de voorgevulde spuit.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze gebarsten, gebroken of beschadigd is of als de dop ontbreekt.



2.3 Controleer hoe het geneesmiddel in de voorgevulde spuit eruit ziet. Het geneesmiddel moet er helder tot lichtgeel uitzien. Een lichte troebelheid is normaal.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als het geneesmiddel verkleurd is of zichtbare deeltjes bevat.

De injectie voorbereiden

3. De voorgevulde spuit op kamertemperatuur laten komen

Plaats de voorgevulde spuit op een schone, vlakke ondergrond en laat hem minstens 30 minuten liggen, zodat hij kan opwarmen tot kamertemperatuur.



Probeer de voorgevulde spuit **niet** op een andere manier op te warmen. Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als deze langer dan 1 maand op kamertemperatuur is.

4. De benodigdheden verzamelen en de handen wassen

4.1 Verzamel de volgende benodigdheden, die **niet** bij de voorgevulde spuit worden meegeleverd.

• Veiligheidsnaald



• Alcoholdoekje



• Naaldencontainer



• Steriel gaas en/of verband (naar behoefte)

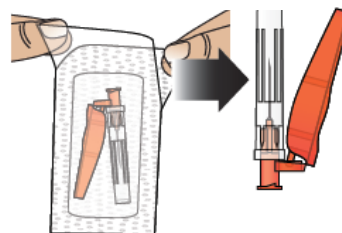


4.2 Was uw handen met water en zeep.

5. De dop van de voorgevulde spuit halen en de naald bevestigen

5.1 Open de naaldverpakking voorzichtig, haal de naald eruit. Gooi de verpakking weg bij het huishoudelijk afval.

Openen en verwijderen

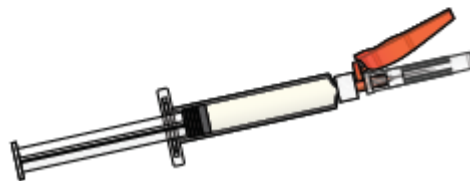
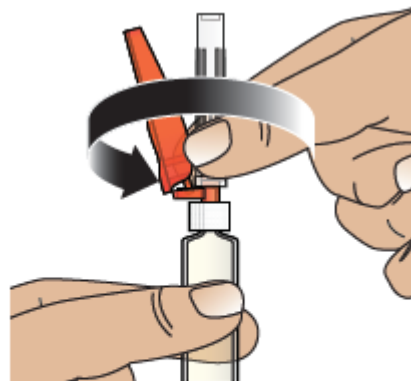


5.2 Buig de dop van de voorgevulde spuit naar één kant om hem eraf te klikken en verwijder hem van de voorgevulde spuit. Gooi de dop van de spuit weg bij het huishoudelijk afval en zet de voorgevulde spuit op een schoon en vlak oppervlak.

Raak de punt van de voorgevulde spuit **niet** aan nadat de dop verwijderd is.

5.3 Houd de voorgevulde spuit in één hand en bevestig de naald aan de voorgevulde spuit door deze aan te draaien (met de klok mee/naar rechts) totdat u weerstand voelt.

De naald zit nu vast aan de voorgevulde spuit.



6. De injectieplaats op de buik kiezen en desinfecteren

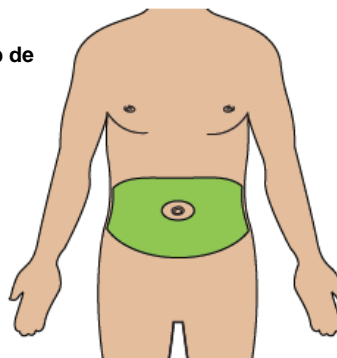
6.1 Kies een injectieplaats op de buik op minstens 5 cm van de navel. Kies bij elke injectie een andere injectieplaats.

Injecteer **niet** op plaatsen waar de huid geïrriteerd, rood of geïnfecteerd is of op plaatsen met blauwe plekken of littekens. Injecteer **niet** in een ader. De voorgevulde spuit is uitsluitend bedoeld voor injectie (onder de huid).

6.2 Desinfecteer de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje en laat deze plaats aan de lucht drogen.

Blaas **niet** op de injectieplaats en raak deze niet aan nadat deze gedesinfecteerd is.

Kies een plaats op de buik



Vyvgart injecteren

7. De naaldbescherming terugtrekken en de naaldkap verwijderen

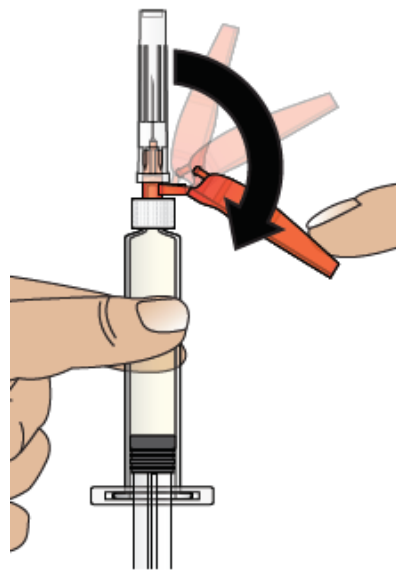
7.1 Trek de naaldbescherming terug.

Opmerking: De naaldbescherming wordt na de injectie gebruikt om de naald af te dekken en te beschermen tegen per ongeluk prikken.

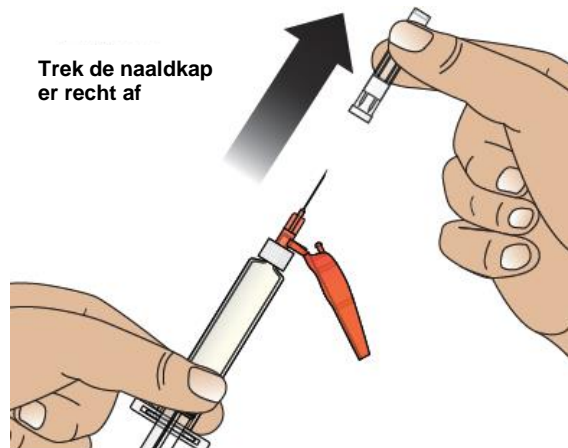
7.2 Houd de voorgevulde spuit vast en verwijder de doorzichtige naaldkap door hem recht van de naald af te trekken.

Gooi de naaldkap weg bij het huishoudelijk afval.

Plaats de naaldkap **niet** terug op de naald.



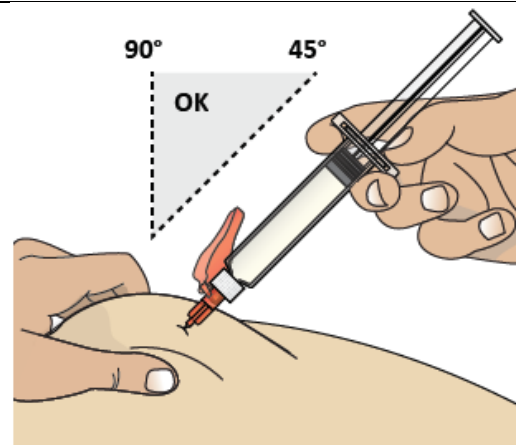
Trek de naaldkap er recht af



8. De injectie geven

8.1 Knijp de gedesinfecteerde injectieplaats samen. Terwijl u de huid samenknijpt, steekt u de naald in een hoek van 45 tot 90 graden in de samengeknepen huid. Laat dan de samengeknepen huid los.

Houd de huid **niet** te stevig vast om blauwe plekken te voorkomen.

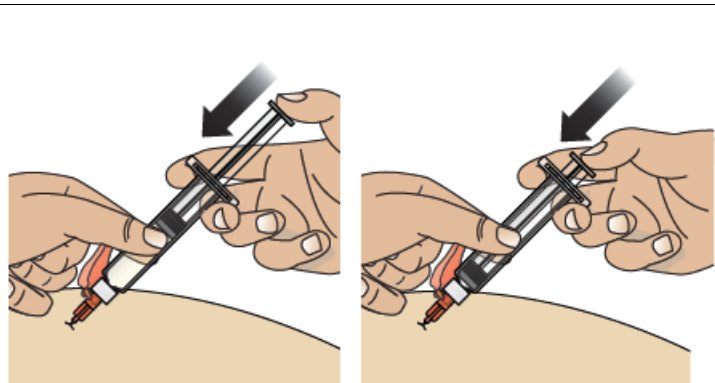


8.2 Om het geneesmiddel te injecteren, drukt u de zuiger langzaam helemaal in tot hij stopt. Het duurt ongeveer 20-30 seconden om al het geneesmiddel in te spuiten. U voelt weerstand bij het indrukken. Bij ongemak injecteert u langzamer.

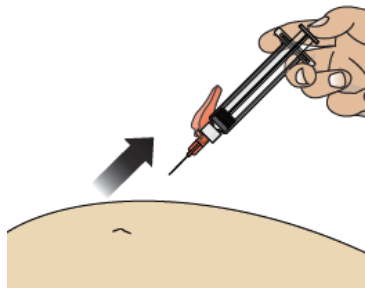
Het is niet erg als u moet pauzeren of uw greep moet veranderen tijdens de injectie.

Probeer de zuiger **niet** te snel naar beneden te duwen, omdat de zuiger dan moeilijker in te drukken is.

8.3 Nadat al het vloeibare geneesmiddel is geïnjecteerd, haalt u de naald uit de huid door hem er recht uit te trekken zonder de hoek te veranderen.



Langzaam en gelijkmatig injecteren gedurende ongeveer 20-30 seconden



De gebruikte spuit weggoien

9. De naald afdekken en de gebruikte spuit weggoien

9.1 Duw de naaldbescherming voorzichtig over de naald totdat deze op zijn plaats klikt en de naald bedekt.

Dit helpt per ongeluk prikken te voorkomen.

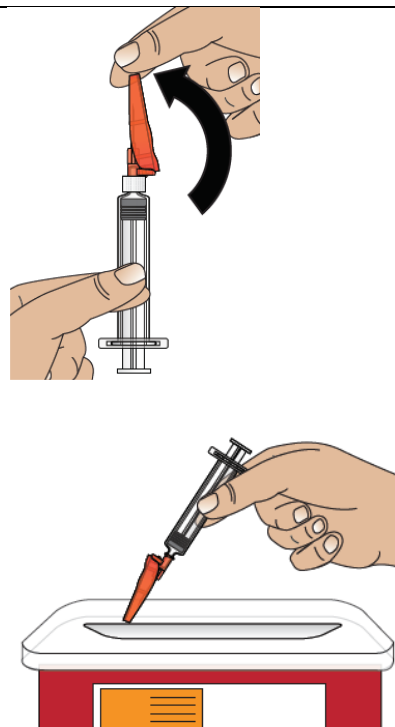
Plaats **niet** de naaldkap terug; gebruik alleen de naaldbescherming om de naald af te dekken.


9.2 Gooi de gebruikte spuit, met de naald er nog aan, onmiddellijk na gebruik weg in de naaldencontainer.

Gooi losse naalden en spuiten **niet** bij het huishoudelijk afval.

Als u **geen** naaldencontainer heeft, kunt u een bak voor huishoudelijk afval gebruiken, maar alleen als deze:

- is gemaakt van stevig plastic;
- kan worden afgesloten met een nauwsluitend, prikbestendig deksel, zonder dat er naalden uitsteken;
- rechtop staat en stabiel is;



<ul style="list-style-type: none">• lekbestendig is;• duidelijk is voorzien van een etiket met een waarschuwing dat er gevaarlijk afval in zit. <p>Gooi de volle container weg volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker.</p>	
<p>10. De injectieplaats behandelen</p> <p>Als er een beetje bloed of vloeistof op de injectieplaats zit, druk er dan een gaasje op tot het bloeden stopt.</p> <p>Indien nodig kunt u er een pleistertje op plakken.</p>	 An illustration showing a hand holding a small, square, grey gauze pad and pressing it onto a light-colored surface, representing an injection site.