

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa (20 mg/ml).

Efgartigimod alfa je rekombinantní Fc fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1), který je produkován v buňkách vaječníků křečička čínského pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 67,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Bezbarvý až nažloutlý, čirý až slabě opalizující, pH 6,7.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vyvgart je indikován jako přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR).

4.2 Dávkování a způsob podání

Efgartigimod alfa musí být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou pacientů s neuromuskulárními poruchami.

Dávkování

Doporučená dávka je 10 mg/kg v podobě 1hodinové intravenózní infuze podávané v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. Následující léčebné cykly je třeba podávat podle klinického zhodnocení. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit (viz bod 5.1).

V programu klinického vývoje byla nejkratší doba pro zahájení následujícího léčebného cyklu 7 týdnů od první infuze v předchozím cyklu. Bezpečnost zahájení následujících cyklů dříve než 7 týdnů od začátku předchozího léčebného cyklu nebyla stanovena.

U pacientů s tělesnou hmotností 120 kg nebo vyšší je doporučená dávka 1 200 mg (3 injekční lahvičky) na infuzi (viz bod 6.6).

Vynechaná dávka

Pokud plánovaná infuze není možná, léčba může být podána až 3 dny před nebo po plánovaném časovém okamžiku. Poté se má pokračovat v původním dávkovacím schématu až do dokončení léčebného cyklu. Pokud je třeba dávku odložit o více než 3 dny, nemá být podána, aby bylo zajištěno, že budou podány dvě po sobě jdoucí dávky s odstupem nejméně 3 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin jsou velmi omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efgartigimodu alfa u pediatrické populace nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se smí podávat pouze intravenózní infuzí. Nepodávejte jako intravenózní injekční push nebo bolus. Před podáním je třeba provést naředění injekčním roztokem 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml), jak je popsáno v bodě 6.6.

Tento léčivý přípravek má být podáván po dobu 1 hodiny. V případě reakce na infuzi nebo hypersenzitivní reakce má být před podáváním efgartigimodu alfa okamžitě dostupná vhodná léčba. V případě reakce na infuzi může být infuze podávána pomaleji, přerušena nebo ukončena (viz bod 4.4).

Podání

- Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice.
- Podávejte celkový objem 125 ml naředěného léčivého přípravku po dobu 1 hodiny s použitím 0,2 µm filtru. Podejte celé množství roztoku a na konci propláchněte celou infuzní linku injekčním roztokem 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml).
- Vyvgart má být podán ihned po naředění a infuze naředěného roztoku má být dokončena do 4 hodin po naředění.
- Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Chraňte před mrazem. Před podáním je třeba nechat naředěný léčivý přípravek ohřát na pokojovou teplotu. Infuzi je třeba dokončit do 4 hodin po vyjmutí z chladničky. Naředěný léčivý přípravek nemá být zahříván jiným způsobem než okolním vzduchem.
- V případě reakce na infuzi má být infuze podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena (viz bod 4.4).
- Do infuzních portů se nesmí aplikovat jiné léčivé přípravky, ani se nesmí mísit s přípravkem Vyvgart.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myastenii gravis (MGFA)

Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), definované jako intubace s mechanickou ventilací nebo bez ní, s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. Je třeba zvážit souslednost zahájení léčby pro zavedené léčby myastenické krize a léčbu efgartigimodem alfa a jejich potenciální interakce (viz bod 4.5).

Infekce

Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí (viz body 4.8 a 5.1). Nejčastějšími infekcemi pozorovanými v klinických studiích byly infekce horních cest dýchacích a infekce močových cest (viz bod 4.8). Pacienti mají být během léčby přípravkem Vyvgart sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. U pacientů s aktivní infekcí má být zvážen poměr přínosu a rizika zachování nebo přerušení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní.

Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce

Může dojít k reakcím na infuzi, jako je vyrážka nebo svědění. V klinické studii se vyskytly reakce na infuzi, které byly mírné až středně závažné a nevedly k ukončení léčby. Pacienti mají být sledováni během podávání a po dobu 1 hodiny poté kvůli klinickým známkám a příznakům reakcí na infuzi. Pokud se objeví reakce, infuze má být na základě závažnosti reakce podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena a mají být zavedena odpovídající podpůrná opatření. Po vyřešení lze opatrně pokračovat v podávání na základě klinického posouzení.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anafylaktické reakce. V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a zahájena vhodná léčba. Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích hypersenzitivity a anafylaktických reakcí a poučit, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Imunizace

Všechny vakcíny mají být podávány v souladu s pokyny pro imunizaci.

Bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami a reakce na imunizaci těmito vakcínami během léčby efgartigimodem alfa nejsou známy. U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami obecně nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být tyto vakcíny podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby efgartigimodem alfa podávány kdykoli podle potřeby.

Imunogenita

V dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii byly u 25/165 (15 %) pacientů s gMG zjištěny preexistující protilátky, které se váží na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa indukované léčbou byly detekovány u 17/83 (21 %) pacientů. U 3 z těchto 17 pacientů přetrvávaly

protilékové protilátky (ADA) indukované léčbou až do konce studie. Neutralizující protilátky byly zjištěny u 6/83 (7 %) pacientů léčených přípravkem Vyvgart, včetně 3 pacientů s přetrvávajícími protilékovými protilátkami (ADA) indukovanými léčbou. Opakovaná léčba nezpůsobila zvýšení incidence nebo titrů protilátek proti efgartigimodu alfa.

Protilátky proti efgartigimodu alfa neměly žádný patrný vliv na klinickou účinnost nebo bezpečnost ani na farmakokinetiku a farmakodynamické parametry.

Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou

Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivou, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 67,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,4 % maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Tento léčivý přípravek bude dále připravován k podávání s roztokem obsahujícím sodík (viz bod 6.6), což je třeba zvážit ve vztahu k celkovému dennímu příjmu sodíku pacientem ze všech zdrojů.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se váží k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Pokud je to možné, doporučuje se odložit zahájení léčby těmito přípravky až 2 týdny po poslední dávce kteréhokoli podaného léčebného cyklu přípravku Vyvgart. Z preventivních důvodů mají být pacienti používající Vyvgart během léčby těmito přípravky pečlivě sledováni s ohledem na zamýšlenou účinnost těchto přípravků.

Výměna plazmy, imunoadsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu.

Všechny vakcíny mají být podávány v souladu s pokyny pro imunizaci.

Potenciální interakce s vakcínami byla studována v neklinickém modelu s použitím hemocyaninu děrnatky obrovské (KLH) jako antigenu. Týdenní podávání dávky 100 mg/kg opicím nemělo vliv na imunitní odpověď na imunizaci proti KLH.

U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami obecně nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být tyto vakcíny podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání efgartigimodu alfa během těhotenství. Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor.

Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Protože se předpokládá, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek, a také se předpokládá, že potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, očekává se snížení pasivní ochrany novorozence. Proto je třeba zvážit rizika a přínosy podání živých/živých oslabených vakcín kojencům vystaveným efgartigimodu alfa *in utero* (viz bod 4.4).

O léčbě těhotných žen přípravkem Vyvgart se má uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se přítomnosti efgartigimodu alfa v lidském mléce, účinků na kojené dítě nebo účinků na produkci mléka. Nebyly provedeny studie na zvířatech zaměřené na přenos efgartigimodu alfa do mléka, a proto nelze vylučování do mateřského mléka vyloučit. Je známo, že mateřský IgG je přítomen v lidském mléce. O léčbě kojících žen efgartigimodem alfa se má uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku efgartigimodu alfa na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv efgartigimodu alfa na parametry samčí a samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vyvgart nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích a infekce močových cest (10,7 % resp. 9,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Vyvgart byla hodnocena u 167 pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG) v rámci dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze 3.

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a preferovaného termínu. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace*	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté
	Infekce močových cest	Časté
	Bronchitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce ^a	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ^a	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace*	Bolest hlavy spojená s výkonem	Časté

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^a Ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce a nejčastěji hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích (10,7 % [n = 9] pacientů léčených efgartigimodem alfa a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo) a infekce močových cest (9,5 % [n = 8] pacientů léčených efgartigimodem alfa a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo). Tyto infekce u pacientů, kteří dostávali efgartigimod alfa, byly mírné až středně závažné (≤ 2 . stupeň podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [CTCAE]). Celkově byly infekce vyskytující se při léčbě hlášeny u 46,4 % (n = 39) pacientů léčených efgartigimodem alfa a u 37,3 % (n = 31) pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Medián doby od zahájení léčby do výskytu infekcí byl 6 týdnů. Incidence infekcí se s následnými léčebnými cykly nezvyšovala. K ukončení nebo dočasnému přerušení léčby z důvodu infekce došlo u méně než 2 % pacientů.

Bolest hlavy spojená s výkonem

Bolest hlavy spojená s výkonem byla hlášena u 4,8 % pacientů léčených efgartigimodem alfa a u 1,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Bolest hlavy spojená s výkonem byla hlášena, pokud byla bolest hlavy posouzena jako časově spojená s intravenózní infuzí efgartigimodu alfa. Všechny případy byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jedné příhody, která byla hlášena jako závažná (stupeň 3).

Všechny ostatní nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jednoho případu myalgie (stupeň 3).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné specifické známky a příznaky předávkování efgartigimodem alfa. V případě předávkování se nepředpokládá, že by se případné nežádoucí účinky lišily od nežádoucích účinků, které lze pozorovat při doporučené dávce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická a podpůrná léčba. Neexistuje specifické antidotum pro předávkování efgartigimodem alfa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA58

Mechanismus účinku

Efgartigimod alfa je fragment protilátky lidského imunoglobulinu G1 vyvinutý pro zvýšenou afinitu k neonatálnímu Fc receptoru (FcRn). Efgartigimod alfa se váže na neonatální Fc receptor, což vede ke snížení hladiny cirkulujícího IgG včetně patogenních autoprotilátek IgG. Efgartigimod alfa neovlivňuje hladiny jiných imunoglobulinů (IgA, IgD, IgE nebo IgM) a nesnižuje hladinu albuminu.

Autoprotilátky IgG jsou základní příčinou patogeneze MG. Narušují neuromuskulární přenos vazbou na acetylcholinové receptory (AChR), svalově specifickou tyrosinkinázu (MuSK) nebo protein 4 příbuzný receptoru pro lipoproteiny o nízké hustotě (LRP4).

Farmakodynamické účinky

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s gMG efgartigimod alfa snižoval sérové hladiny IgG a hladiny protilátek proti AChR při doporučené dávce a schématu (viz bod 4.2). Maximální průměrné procentuální snížení celkových hladin IgG ve srovnání s výchozí hodnotou dosáhlo 61 % jeden týden po poslední infuzi v počátečním léčebném cyklu a vrátilo se k výchozím hladinám 9 týdnů po poslední infuzi. Podobné účinky byly pozorovány také u všech podtypů IgG. Snížení hladin autoprotilátek proti AChR mělo podobný časový průběh s maximálním průměrným procentuálním snížením o 58 % jeden týden po poslední infuzi a návratem k výchozím hladinám 7 týdnů po poslední infuzi. Během druhého cyklu studie byly pozorovány podobné změny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost efgartigimodu alfa při léčbě dospělých s generalizovanou myasthenia gravis (gMG) byla studována v rámci 26týdenní multicentrické randomizované dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie (ARGX-113-1704).

V této studii museli pacienti při screeningu splňovat následující hlavní kritéria:

- Klinická klasifikační třída II, III nebo IV podle Americké nadace pro myasthenia gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA);
- Pacienti s pozitivními nebo negativními sérologickými testy na protilátky proti AChR;
- Škála činností každodenního života MG-ADL: celkové skóre ≥ 5 ;
- Při stabilních dávkách léčby MG před screeningem, které zahrnovaly inhibitory acetylcholinesterázy (AChE), steroidy nebo nesteroidní imunosupresivní terapii (NSIST), buď v kombinaci nebo samostatně [NSIST zahrnovaly mimo jiné azathioprin, methotrexát, cyklosporin, takrolimus, mofetil-mykofenolát a cyklofosfamid];
- Hladiny IgG nejméně 6 g/l.

Ze studií byli vyloučeni pacienti s gMG třídy V podle MGFA; pacienti s prokázanou nedostatečnou klinickou odpovědí na PLEX; pacienti léčení výměnou plazmy (PLEX), IVIg (intravenózním imunoglobulinem) jeden měsíc a monoklonálními protilátkami šest měsíců před zahájením léčby; a pacienti s aktivní (akutní nebo chronickou) infekcí hepatitidou B, séropozitivitou na hepatitidu C a diagnózou AIDS.

Do studie bylo zařazeno celkem 167 pacientů, kteří byli randomizováni buď do skupiny léčené efgartigimodem alfa intravenózně (n = 84) nebo do skupiny dostávající placebo (n = 83). Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami podobné, včetně mediánu věku při diagnóze [45 (19-81) let], pohlaví [většina byly ženy; 75 % (efgartigimod alfa) versus 66 % (placebo)], rasy [většina pacientů byli běloši, 84,4 %] a mediánu doby od diagnózy [8,2 let (efgartigimod alfa) a 6,9 let (placebo)].

Většina pacientů (77 % v každé skupině) měla pozitivní test na protilátky proti AChR (AChR-Ab) a 23 % pacientů mělo negativní test na AChR-Ab.

V průběhu studie dostávalo více než 80 % pacientů v každé skupině inhibitory AChE, více než 70 % v každé léčebné skupině dostávalo steroidy a přibližně 60 % v každé léčebné skupině dostávalo NSIST ve stabilních dávkách. Při vstupu do studie nemělo přibližně 30 % pacientů v každé léčebné skupině v anamnéze žádnou předchozí expozici NSIST.

Medián celkového skóre MG-ADL byl 9,0 v obou léčebných skupinách a medián celkového skóre QMG (kvantitativní myasthenia gravis) byl 17 ve skupině s efgartigimodem alfa a 16 ve skupině s placebem.

Pacienti byli léčeni efgartigimodem alfa intravenózně v dávce 10 mg/kg podávaným jednou týdně po dobu 4 týdnů a podstoupili maximálně 3 léčebné cykly (viz bod 4.2).

Účinnost efgartigimodu alfa byla měřena na základě škály činnosti každodenního života MG-ADL, která hodnotí vliv gMG na každodenní fungování. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 24, přičemž vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako MG-ADL respondér označen pacient s ≥ 2 bodovým snížením celkového skóre MG-ADL ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

Účinnost efgartigimodu alfa byla rovněž měřena pomocí celkového skóre QMG, což je systém hodnocení, který hodnotí svalovou slabost s celkovým možným skóre 0 až 39, kde vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako QMG respondér označen pacient s ≥ 3 bodovým snížením celkového skóre QMG ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo srovnání podílu MG-ADL respondérů během prvního léčebného cyklu (C1) mezi oběma léčebnými skupinami u AChR-Ab séropozitivních pacientů.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo srovnání podílu QMG respondérů během C1 mezi oběma léčebnými skupinami u AChR-Ab séropozitivních pacientů.

Tabulka 2. MG-ADL a QMG respondéři během 1. cyklu u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

	Skupina pacientů	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-hodnota	Efgartigimod alfa x placebo – rozdíl (95 % CI)
MG-ADL	AChR-Ab séropozitivní	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab séropozitivní	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života pro myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování hlášeno; N = počet pacientů v analyzovaném souboru; CI = interval spolehlivosti;

Logistická regrese stratifikovaná podle stavu AChR-Ab (je-li použitelný), japonské/nejaponské a standardní péče, s výchozí hodnotou MG-ADL jako kovariátou/QMG jako kovariátami
Oboustranná přesná p-hodnota

Analýzy ukazují, že během druhého léčebného cyklu byly počty MG-ADL respondérů podobné jako v průběhu prvního léčebného cyklu (viz tabulka 3).

Tabulka 3. MG-ADL a QMG respondéři během 2. cyklu u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

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

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života pro myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování hlášeno; N = počet pacientů v analyzovaném souboru.

Výzkumné údaje ukazují, že nástup odezvy byl pozorován během 2 týdnů od počáteční infuze u 37/44 (84 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně u AChR-Ab séropozitivních MG-ADL respondérů.

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii byla doba zahájení následujícího léčebného cyklu nejdříve 8 týdnů po počáteční infuzi prvního léčebného cyklu. V celkové skupině pacientů byla průměrná doba do druhého léčebného cyklu ve skupině léčené efgartigimodem alfa intravenózně 13 týdnů (standardní odchylka 5,5 týdne) a medián doby byl 10 týdnů (8-26 týdnů) od počáteční infuze prvního léčebného cyklu. V otevřené prodloužené studii byla nejbližší možná doba zahájení následných léčebných cyklů 7 týdnů.

U pacientů, kteří reagovali na léčbu, trvalo klinické zlepšení 5 týdnů u 5/44 (11 %) pacientů, 6-7 týdnů u 14/44 (32 %) pacientů, 8-11 týdnů u 10/44 (23 %) pacientů a 12 nebo více týdnů u 15/44 (34 %) pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů u zdravých subjektů a pacientů je distribuční objem 18 l.

Biotransformace

Předpokládá se, že efgartigimod alfa bude degradován proteolytickými enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Terminální poločas je 80 až 120 hodin (3 až 5 dní). Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů je clearance 0,128 l/h. Molekulová hmotnost efgartigimodu alfa je přibližně 54 kDa, což je na hranici molekul, které jsou filtrovány ledvinami.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil efgartigimodu alfa je lineární, nezávislý na dávce nebo čase, se zanedbatelnou kumulací. Geometrický průměrný poměr kumulace založený na pozorovaných maximálních koncentracích byl 1,12.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Farmakokinetika efgartigimodu alfa nebyla ovlivněna věkem (19-78 let), pohlavím ani rasou.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že vliv tělesné hmotnosti na expozici efgartigimodu alfa byl omezen dávkou 10 mg/kg u pacientů do 120 kg a u pacientů nad 120 kg, kteří dostávali limitovanou dávku 1 200 mg/infuzi. Tělesná hmotnost neměla žádný vliv na míru snížení IgG. V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii bylo 5 (3 %) pacientů s tělesnou hmotností nad 120 kg. Medián tělesné hmotnosti pacientů užívajících efgartigimod alfa ve studii byl 76,5 kg (min 49 kg; max 229 kg).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie.

Vliv rychlosti glomerulární filtrace [eGFR], odhadované pomocí markeru renální funkce, jako kovariáty v populační farmakokinetické analýze ukázal, že snížená clearance vede k omezenému zvýšení expozice u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²). U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu středně těžké poruchy funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) a těžké poruchy funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na farmakokinetické parametry efgartigimodu alfa.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie.

Vliv markerů jaterní funkce jako kovariát v populační farmakokinetické analýze neprokázal žádný vliv na farmakokinetiku efgartigimodu alfa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukce na potkanech a králících nevedlo intravenózní podání efgartigimodu alfa k nežádoucím účinkům na fertilitu a březost, ani nebyly pozorovány teratogenní účinky až do dávek odpovídajících 11násobku (potkani) a 56násobku (králíci) expozice (AUC) při maximální doporučené terapeutické dávce.

Kancerogenita a genotoxicita

Studie hodnotící kancerogenní a genotoxický potenciál efgartigimodu alfa nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Koncentrát v jednodávkových 20 ml skleněných injekčních lahvičkách (třída I) s pryžovou zátkou (butylová, silikonizovaná), hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok efgartigimodu alfa zředěný v injekčním roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml) lze podávat pomocí polyethylenových (PE), polyvinylchloridových (PVC), ethylenvinylacetátových (EVA) a ethylen/polypropylenových kopolymerních vaků (vaky z polyolefinů), jakož i pomocí PE, PVC a polyuretan/polypropylenových infuzních linek spolu s polyuretanovými (PUR) nebo PVC filtry s polyethersulfonovou (PES) nebo polyvinylidenfluoridovou (PVDF) filtrační membránou.

Pomocí vzorce v tabulce níže vypočítejte:

- Dávku přípravku Vyvgart potřebnou na základě tělesné hmotnosti pacienta při doporučené dávce 10 mg/kg. U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg použijte k výpočtu dávky tělesnou hmotnost 120 kg. Maximální celková dávka v jedné infuzi je 1 200 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa v koncentraci 20 mg/ml.
- Počet potřebných injekčních lahviček.
- Objem injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml). Celkový objem naředěného léčivého přípravku je 125 ml.

Tabulka 4. Vzorec

Krok 1 – Vypočítejte dávku (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{tělesná hmotnost (kg)}$
Krok 2 – Vypočítejte objem koncentráту (ml)	$\text{dávka (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Krok 3 – Vypočítejte počet injekčních lahviček	$\text{objem koncentráту (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Krok 4 – Vypočítejte objem (ml) injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml)	$125 \text{ ml} - \text{objem koncentráту (ml)}$

Ředění

- Vizualně zkontrolujte, zda je obsah injekční lahvičky čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý a neobsahuje žádné částice. Pokud jsou pozorovány viditelné částice a/nebo tekutina v injekční lahvičce má změněnou barvu, nesmí se injekční lahvička použít. Injekční lahvičkou netřeptejte.
- Použití aseptické techniky během přípravy naředěného roztoku:
 - Opatrně natáhněte požadované množství přípravku Vyvgart z příslušného počtu injekčních lahviček sterilní injekční stříkačkou a jehlou (viz tabulka 4). Veškeré nepoužité části injekčních lahviček zlikvidujte.
 - Přeneste vypočtenou dávku přípravku do infuzního vaku.
 - Zřeďte natažený přípravek přidáním vypočteného množství injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml) tak, aby celkový objem činil 125 ml.
 - Jemně převraťte infuzní vak obsahující naředěný přípravek **bez protřepávání**, aby bylo zajištěno důkladné promíchání přípravku a ředicí látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1674/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml (180 mg/ml).

Efgartigimod alfa je rekombinantní Fc fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1), který je produkován v buňkách vaječníků křečička čínského pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Nažloutlý, čirý až opalizující, pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vyvgart je indikován jako přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s neuromuskulárními poruchami. První léčebný cyklus a první podání druhého léčebného cyklu musí být provedeny zdravotnickým pracovníkem nebo pod jeho dohledem. Následná léčba má být podávána zdravotnickým pracovníkem nebo může být podávána doma pacientem nebo pečovatelem po odpovídajícím zaškolení v technice subkutánní injekce.

Dávkování

Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. Následující léčebné cykly je třeba podávat podle klinického zhodnocení. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit (viz bod 5.1).

V programu klinického vývoje byla nejkratší doba pro zahájení následujícího léčebného cyklu 7 týdnů od první infuze v předchozím cyklu. Bezpečnost zahájení následujících cyklů dříve než 7 týdnů od začátku předchozího léčebného cyklu nebyla stanovena.

U pacientů, kteří v současné době dostávají efgartigimod alfa intravenózně, lze jako alternativu použít roztok pro subkutánní injekci. Přejít mezi jednotlivými lékovými formami se doporučuje na začátku nového léčebného cyklu. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů, kteří mění lékovou formu během stejného cyklu.

Vynechaná dávka

Pokud plánovaná injekce není možná, léčba může být podána až 3 dny před nebo po plánovaném časovém okamžiku. Poté se má pokračovat v původním dávkovacím schématu až do dokončení léčebného cyklu. Pokud je třeba dávku odložit o více než 3 dny, nemá být podána, aby bylo zajištěno, že budou podány dvě po sobě jdoucí dávky s odstupem nejméně 3 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin jsou velmi omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efgartigimodu alfa u pediatrické populace nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se smí podávat pouze subkutánní injekcí. Nepodávejte intravenózně.

Po vyjmutí injekční lahvičky z chladničky počkejte před injekcí alespoň 15 minut, aby roztok dosáhl pokojové teploty. Při přípravě a podávání roztoku léčivého přípravku používejte aseptickou techniku. Injekční lahvičkou netřepejte.

Injekční roztok lze podávat pomocí polypropylenové injekční stříkačky, přepouštěcích jehel z nerezové oceli a polyvinylchloridového infuzního setu s křídélky s maximálním plnicím objemem 0,4 ml.

- Pomocí přepouštěcí jehly natáhněte z injekční lahvičky celý obsah roztoku efgartigimodu alfa.
- Vyměňte jehlu na injekční stříkačce za infuzní set s křídélky.
- Před podáním má být objem v injekční stříkačce upraven na 5,6 ml.

Během podávání prvního léčebného cyklu a prvního podání druhého léčebného cyklu efgartigimodu alfa musí být okamžitě dostupná vhodná léčba hypersenzitivních reakcí a reakcí na injekci (viz bod 4.4). Doporučená místa vpichu (břicho) se mají střídát a injekce se nikdy nemají podávat do mateřských znamének, jizev nebo míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tuhá. Objem 5,6 ml má být aplikován během 30 až 90 sekund. Pokud pacient pociťuje nepříjemné pocity, může být injekce zpomalena.

První samostatné podání musí být vždy provedeno pod dohledem zdravotnického pracovníka. Po odpovídajícím zaškolení v technice subkutánní injekce si mohou pacienti nebo pečovatelé aplikovat léčivý přípravek doma, pokud to zdravotnický pracovník uzná za vhodné. Pacienty nebo pečovatele je třeba poučit o tom, že je nezbytné přípravek Vyvgart aplikovat podle pokynů uvedených v příbalové informaci.

Komplexní pokyny pro podání léčivého přípravku jsou uvedeny v Návodu k použití v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myastenii gravis (MGFA)

Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), definované jako intubace s mechanickou ventilací nebo bez ní, s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. Je třeba zvážit souslednost zahájení léčby pro zavedené léčby myastenické krize a léčbu efgartigimodem alfa a jejich potenciální interakce (viz bod 4.5).

Infekce

Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí (viz body 4.8 a 5.1). Nejčastějšími infekcemi pozorovanými v klinických studiích byly infekce horních cest dýchacích a infekce močových cest (viz bod 4.8). Pacienti mají být během léčby přípravkem Vyvgart sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. U pacientů s aktivní infekcí má být zvážen poměr přínosu a rizika zachování nebo přerušení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní.

Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce

V klinických studiích byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění (viz bod 4.8). Tyto reakce byly mírné až středně závažné a nevedly k ukončení léčby. V souvislosti s intravenózním podáním efgartigimodu alfa byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy anafylaktické reakce. První léčebný cyklus a první aplikace druhého léčebného cyklu musí být podány pod dohledem zdravotnického pracovníka. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě výskytu reakce a na základě její závažnosti mají být zahájena vhodná podpůrná opatření. Následné injekce mohou být podávány opatrně na základě klinického hodnocení.

V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a zahájena vhodná léčba. Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích hypersenzitivity a anafylaktických reakcí a poučit, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Imunizace

Všechny vakcíny mají být podávány v souladu s pokyny pro imunizaci.

Bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami a reakce na imunizaci těmito vakcínami během léčby efgartigimodem alfa nejsou známy. U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami obecně nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být tyto vakcíny podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby efgartigimodem alfa podávány kdykoli podle potřeby.

Imunogenita

V aktivně kontrolované studii ARGX-113-2001 byly u 12/110 (11 %) pacientů s gMG zjištěny preexistující protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 19/55 (35 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 11/55 (20 %) pacienty léčenými intravenózní lékovou formou. Neutralizující protilátky byly zjištěny u 2 (4 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně a u 2 (4 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně.

Vzhledem k nízkému výskytu neutralizačních protilátek nelze zhodnotit vliv protilátek proti efgartigimodu alfa na klinickou účinnost nebo bezpečnost, farmakokinetiku a farmakodynamiku.

Léčba imunosupresivy a anticholinesterázou

Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,7 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se váží k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Pokud je to možné, doporučuje se odložit zahájení léčby těmito přípravky až 2 týdny po poslední dávce kteréhokoli podaného léčebného cyklu přípravku Vyvgart. Z preventivních důvodů mají být pacienti používající Vyvgart během léčby těmito přípravky pečlivě sledováni s ohledem na zamýšlenou účinnost těchto přípravků.

Výměna plazmy, imunoadsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu.

Všechny vakcíny mají být podávány v souladu s pokyny pro imunizaci.

Potenciální interakce s vakcínami byla studována v neklinickém modelu s použitím hemocyaninu děrnatky obrovské (KLH) jako antigenu. Týdenní podávání dávky 100 mg/kg opicím nemělo vliv na imunitní odpověď na imunizaci proti KLH.

U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami obecně nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být tyto vakcíny podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání efgartigimodu alfa během těhotenství. Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor.

Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Protože se předpokládá, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek, a také se předpokládá, že potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, očekává se snížení pasivní ochrany novorozence. Proto je třeba zvážit rizika a přínosy podání živých/živých oslabených vakcín kojencům vystaveným efgartigimodu alfa *in utero* (viz bod 4.4).

O léčbě těhotných žen přípravkem Vyvgart se má uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se přítomnosti efgartigimodu alfa v lidském mléce, účinků na kojené dítě nebo účinků na produkci mléka. Nebyly provedeny studie na zvířatech zaměřené na přenos efgartigimodu alfa do mléka, a proto nelze vylučování do mateřského mléka vyloučit. Je známo, že mateřský IgG je přítomen v lidském mléce. O léčbě kojících žen efgartigimodem alfa se má uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku efgartigimodu alfa na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv efgartigimodu alfa na parametry samčí a samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vyvgart nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly infekce v místě injekce (33 %), infekce horních cest dýchacích (10,7 %) a infekce močových cest (9,5 %).

Celkový bezpečnostní profil subkutánní lékové formy přípravku Vyvgart odpovídal známému bezpečnostnímu profilu intravenózní lékové formy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly zjištěny v klinických studiích a z hlášení po uvedení na trh. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a preferovaného termínu. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace*	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté
	Infekce močových cest	Časté
	Bronchitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce ^a	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ^b	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Reakce v místě injekce ^{c, d}	Velmi časté

Poranění, otravy a procedurální komplikace*	Bolest hlavy spojená s výkonem ^e	Časté
--	---	-------

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^a Ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh s intravenózní cestou podání

^b Ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh.

^c Pouze subkutánní podání.

^d (např. vyrážka v místě injekce, erytém v místě injekce, pruritus v místě injekce, bolest v místě injekce)

^e Pouze intravenózní podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

V souhrnném souboru údajů ze dvou klinických studií s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně (n = 168) byly všechny reakce v místě injekce mírné až středně závažné a nevedly k ukončení léčby. Reakce v místě injekce se vyskytla u 44,0 % (n = 74) pacientů. Reakce v místě injekce se objevily do 24 hodin po podání u 78,4 % (58/74) pacientů a odezněly bez léčby u 85,1 % (63/74) pacientů. Výskyt reakcí v místě injekce byl nejvyšší v prvním léčebném cyklu, během prvního léčebného cyklu byl hlášen u 36,3 % (61/168) pacientů a při druhém, třetím a čtvrtém léčebném cyklu se snížil na 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) resp. 12,5 % (10/80) pacientů.

Infekce

V placebem kontrolované studii ARGX-113-1704 s intravenózním efgartigimodem alfa byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky infekce a nejčastěji hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích (10,7 % [n = 9] pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo) a infekce močových cest (9,5 % [n = 8] pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo). Tyto infekce u pacientů, kteří dostávali efgartigimod alfa intravenózně, byly mírné až středně závažné (≤ 2. stupeň podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [CTCAE]). Celkově byly infekce vyskytující se při léčbě hlášeny u 46,4 % (n = 39) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně a u 37,3 % (n = 31) pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Medián doby od zahájení léčby do výskytu infekcí byl 6 týdnů. Incidence infekcí se s následnými léčebnými cykly nezvyšovala. K ukončení nebo dočasnému přerušení léčby z důvodu infekce došlo u méně než 2 % pacientů.

Bolest hlavy spojená s výkonem

Bolest hlavy spojená s výkonem byla hlášena u 4,8 % pacientů léčených intravenózním efgartigimodem alfa a u 1,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Bolest hlavy spojená s výkonem byla hlášena, pokud byla bolest hlavy posouzena jako časově spojená s intravenózní infuzí efgartigimodu alfa. Všechny případy byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jedné příhody, která byla hlášena jako závažná (stupeň 3).

Všechny ostatní nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jednoho případu myalgie (stupeň 3).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné specifické známky a příznaky předávkování efgartigimodem alfa. V případě předávkování se nepředpokládá, že by se případné nežádoucí účinky lišily od nežádoucích účinků, které lze pozorovat při doporučené dávce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na výskyt

nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická a podpůrná léčba. Neexistuje specifické antidotum pro předávkování efgartigimodem alfa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA58

Mechanismus účinku

Efgartigimod alfa je fragment protilátky lidského imunoglobulinu G1 vyvinutý pro zvýšenou afinitu k neonatálnímu Fc receptoru (FcRn). Efgartigimod alfa se váže na neonatální Fc receptor, což vede ke snížení hladiny cirkulujícího IgG včetně patogenních autoprotilátek IgG. Efgartigimod alfa neovlivňuje hladiny jiných imunoglobulinů (IgA, IgD, IgE nebo IgM) a nesnižuje hladinu albuminu.

Autoprotilátky IgG jsou základní příčinou patogeneze MG. Narušují neuromuskulární přenos vazbou na acetylcholinové receptory (AChR), svalově specifickou tyrosinkinázu (MuSK) nebo protein 4 příbuzný receptoru pro lipoproteiny o nízké hustotě (LRP4).

Farmakodynamické účinky

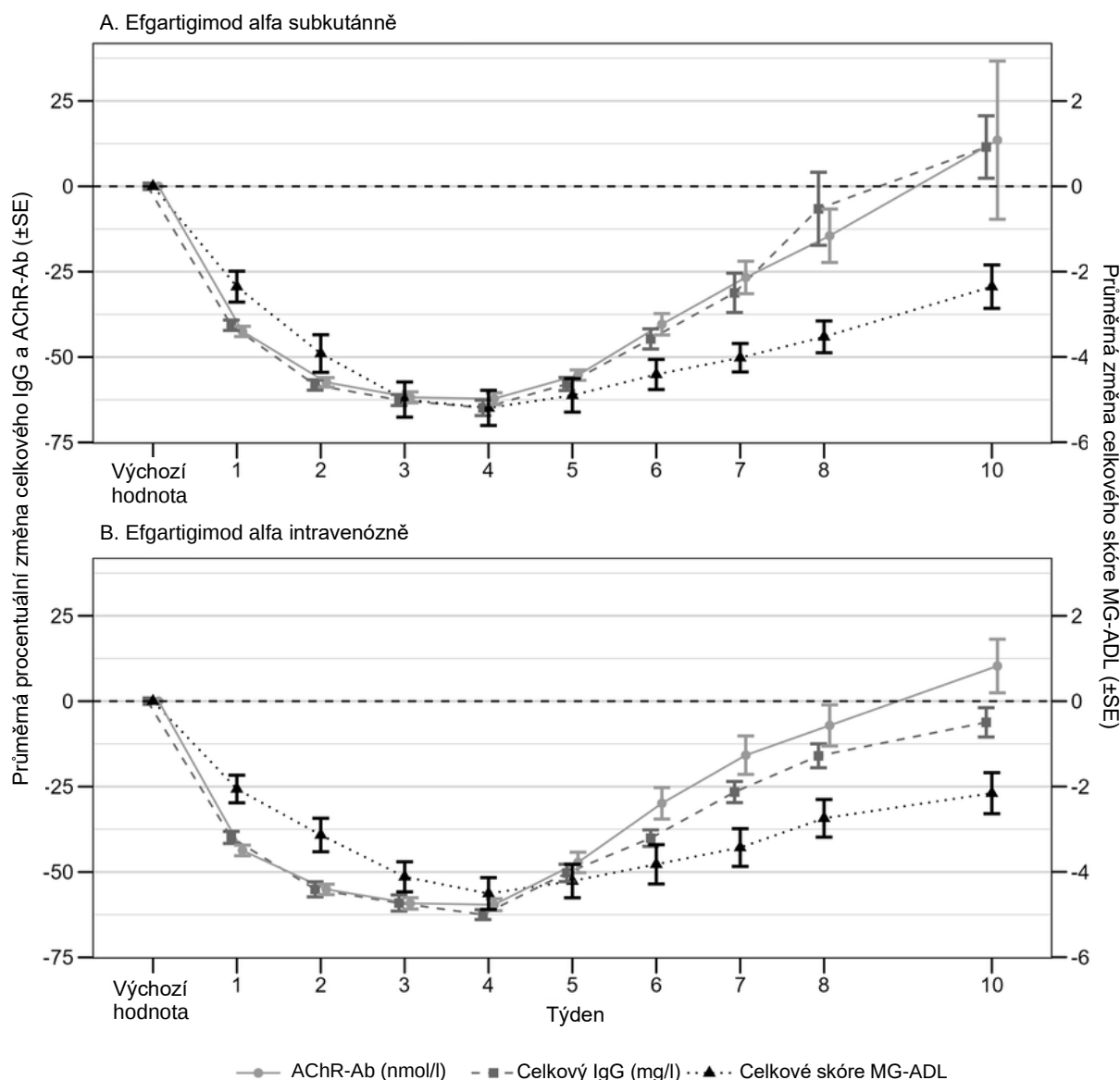
Intravenózní léková forma

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii ARGX-113-1704 u pacientů s gMG efgartigimod alfa v dávce 10 mg/kg podávaný jednou týdně po dobu 4 týdnů snižoval sérové hladiny IgG a hladiny autoprotilátek proti AChR (AChR-Ab). Maximální průměrné procentuální snížení celkových hladin IgG ve srovnání s výchozí hodnotou dosáhlo 61 % jeden týden po poslední infuzi v počátečním léčebném cyklu a vrátilo se k výchozím hladinám 9 týdnů po poslední infuzi. Podobné účinky byly pozorovány také u všech podtypů IgG. Snížení hladin AChR-Ab mělo podobný časový průběh s maximálním průměrným procentuálním snížením o 58 % jeden týden po poslední infuzi a návratem k výchozím hladinám 7 týdnů po poslední infuzi. Během druhého cyklu studie byly pozorovány podobné změny.

Subkutánní léková forma

Snížení hladin AChR-Ab mělo srovnatelný časový průběh jako celkové hladiny IgG a bylo podobné mezi subkutánní a intravenózní skupinou efgartigimodu alfa. Ve skupinách s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně a intravenózně bylo pozorováno jeden týden po posledním podání maximální průměrné procentuální snížení hladin AChR-Ab o 62,2 %, resp. 59,6 %. U obou skupin efgartigimodu alfa, subkutánní i intravenózní, bylo snížení celkových hladin IgG a AChR-Ab spojeno s klinickou odezvou, měřenou změnou celkového skóre MG-ADL oproti výchozímu stavu (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Vztah mezi celkovým IgG a AChR-Ab a celkovým skóre MG-ADL u AChR-Ab séropozitivní populace léčené efgartigimodem alfa subkutánně (1A) a efgartigimodem alfa intravenózně (1B) (studie ARGX-113-2001)



Klinická účinnost a bezpečnost

Intravenózní léčková forma

Účinnost efgartigimodu alfa při léčbě dospělých s generalizovanou myasthenia gravis (gMG) byla studována v rámci 26týdenní multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie (ARGX-113-1704).

V této studii museli pacienti při screeningu splňovat následující hlavní kritéria:

- Klinická klasifikační třída II, III nebo IV podle Americké nadace pro myasthenia gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA);
- Pacienti s pozitivními nebo negativními sérologickými testy na protilátky proti AChR;
- Škála činností každodenního života MG-ADL: celkové skóre ≥ 5 ;

- Při stabilních dávkách léčby MG před screeningem, které zahrnovaly inhibitory acetylcholinesterázy (AChE), steroidy nebo nesteroidní imunosupresivní terapii (NSIST), buď v kombinaci nebo samostatně [NSIST zahrnovaly mimo jiné azathioprin, methotrexát, cyklosporin, takrolimus, mofetil-mykofenolát a cyklofosfamid];
- Hladiny IgG nejméně 6 g/l.

Ze studií byli vyloučeni pacienti s gMG třídy V podle MGFA; pacienti s prokázanou nedostatečnou klinickou odpovědí na PLEX; pacienti léčení výměnou plazmy (PLEX), IVIg (intravenózním imunoglobulinem) jeden měsíc a monoklonálními protilátkami šest měsíců před zahájením léčby; a pacienti s aktivní (akutní nebo chronickou) infekcí hepatitidou B, séropozitivitou na hepatitidu C a diagnózou AIDS.

Do studie bylo zařazeno celkem 167 pacientů, kteří byli randomizováni buď do skupiny léčené efgartigimodem alfa intravenózně (n = 84) nebo do skupiny dostávající placebo (n = 83). Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami podobné, včetně mediánu věku při diagnóze [45 (19-81) let], pohlaví [většina byly ženy; 75 % (efgartigimod alfa) versus 66 % (placebo)], rasy [většina pacientů byli běloši, 84,4 %] a mediánu doby od diagnózy [8,2 let (efgartigimod alfa) a 6,9 let (placebo)].

Většina pacientů (77 % v každé skupině) měla pozitivní test na protilátky proti AChR (AChR-Ab) a 23 % pacientů mělo negativní test na AChR-Ab.

V průběhu studie dostávalo více než 80 % pacientů v každé skupině inhibitory AChE, více než 70 % v každé léčebné skupině dostávalo steroidy a přibližně 60 % v každé léčebné skupině dostávalo NSIST ve stabilních dávkách. Při vstupu do studie nemělo přibližně 30 % pacientů v každé léčebné skupině v anamnéze žádnou předchozí expozici NSIST.

Medián celkového skóre MG-ADL byl 9,0 v obou léčebných skupinách a medián celkového skóre QMG (kvantitativní myasthenia gravis) byl 17 ve skupině s efgartigimodem alfa a 16 ve skupině s placebem.

Pacienti byli léčení efgartigimodem alfa intravenózně v dávce 10 mg/kg podávaným jednou týdně po dobu 4 týdnů a podstoupili maximálně 3 léčebné cykly.

Účinnost efgartigimodu alfa byla měřena na základě škály činností každodenního života MG-ADL, která hodnotí vliv gMG na každodenní fungování. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 24, přičemž vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako MG-ADL respondér označen pacient s ≥ 2 bodovým snížením celkového skóre MG-ADL ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

Účinnost efgartigimodu alfa byla rovněž měřena pomocí celkového skóre QMG, což je systém hodnocení, který hodnotí svalovou slabost s celkovým možným skóre 0 až 39, kde vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako QMG respondér označen pacient s ≥ 3 bodovým snížením celkového skóre QMG ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo srovnání podílu MG-ADL respondérů během prvního léčebného cyklu (C1) mezi oběma léčebnými skupinami u AChR-Ab séropozitivních pacientů.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo srovnání podílu QMG respondérů během C1 mezi oběma léčebnými skupinami u AChR-Ab séropozitivních pacientů.

Tabulka 2. MG-ADL a QMG respondéři během 1. cyklu u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

	Skupina pacientů	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-hodnota	Efgartigimod alfa x placebo – rozdíl (95 % CI)
MG-ADL	AChR-Ab séropozitivní	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab séropozitivní	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života při myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování hlášeno; N = počet pacientů v analyzovaném souboru; CI = interval spolehlivosti; Logistická regrese stratifikovaná podle stavu AChR-Ab (je-li použitelný), japonské/nejaponské a standardní péče, s výchozí hodnotou MG-ADL jako kovariátou/QMG jako kovariáty; Oboustranná přesná p-hodnota

Analýzy ukazují, že během druhého léčebného cyklu byly počty MG-ADL respondérů podobné jako v průběhu prvního léčebného cyklu (viz tabulka 3).

Tabulka 3. MG-ADL a QMG respondéři během 2. cyklu u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

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

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života při myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování hlášeno; N = počet pacientů v analyzovaném souboru.

Výzkumné údaje ukazují, že nástup odezvy byl pozorován během 2 týdnů od počáteční infuze u 37/44 (84 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně u AChR-Ab séropozitivních MG-ADL respondérů.

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (ARGX-113-1704) byla doba zahájení následujícího léčebného cyklu nejdříve 8 týdnů po počáteční infuzi prvního léčebného cyklu. V celkové skupině pacientů byla průměrná doba do druhého léčebného cyklu ve skupině léčené efgartigimodem alfa intravenózně 13 týdnů (standardní odchylka 5,5 týdne) a medián doby byl 10 týdnů (8-26 týdnů) od počáteční infuze prvního léčebného cyklu. V otevřené prodloužené studii (ARGX-113-1705) byla nejbližší možná doba zahájení následných léčebných cyklů 7 týdnů.

U pacientů, kteří reagovali na léčbu, trvalo klinické zlepšení 5 týdnů u 5/44 (11 %) pacientů, 6-7 týdnů u 14/44 (32 %) pacientů, 8-11 týdnů u 10/44 (23 %) pacientů a 12 nebo více týdnů u 15/44 (34 %) pacientů.

Subkutánní léková forma

U dospělých pacientů s gMG byla provedena 10týdenní randomizovaná, otevřená, multicentrická studie s paralelním uspořádáním skupin (ARGX-113-2001), jejímž cílem bylo vyhodnotit non-inferioritu farmakodynamického účinku efgartigimodu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně. Hlavní kritéria pro zařazení a vyloučení byla stejná jako ve studii ARGX-113-1704.

Celkem 110 pacientů bylo randomizováno a podstoupilo jeden cyklus podávání jednou týdně po dobu 4 týdnů, a to buď efgartigimodu alfa subkutánně v dávce 1 000 mg (n = 55), nebo efgartigimodu alfa intravenózně v dávce 10 mg/kg (n = 55). Většina pacientů byla pozitivní na protilátky proti AChR (AChR-Ab): 45 pacientů (82 %) ve skupině s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně a 46 pacientů (84 %) ve skupině s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně. Všichni pacienti před screeningem užívali stabilní dávky léčby MG, která zahrnovala inhibitory AChE, steroidy nebo NSIST, a to buď v kombinaci, nebo samostatně.

Výchozí charakteristiky byly v jednotlivých léčebných skupinách podobné.

Během studie dostávalo více než 80 % pacientů v každé skupině inhibitory AChE, více než 60 % pacientů v každé skupině dostávalo steroidy a přibližně 40 % pacientů v každé léčebné skupině dostávalo NSIST, a to ve stabilních dávkách. Při vstupu do studie nemělo přibližně 56 % pacientů v každé léčebné skupině v anamnéze žádnou předchozí expozici NSIST.

Primárním cílovým parametrem bylo porovnání procentuálního snížení celkových hladin IgG oproti výchozí hodnotě 29. den mezi léčebnými skupinami v celkové populaci. Výsledky u AChR-Ab séropozitivních pacientů prokazují non-inferioritu efgartigimodu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Analýza ANCOVA procentuální změny celkové hladiny IgG 29. den oproti výchozí hodnotě u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa i.v.			Rozdíl Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa i.v.		
n	LS průměr	95 % CI	n	LS průměr	95 % CI	LS průměrného rozdílu	95 % CI	p-hodnota
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4.5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; ANCOVA = analýza kovariance; CI = interval spolehlivosti; s.c. = subkutánní; i.v. = intravenózní; LS = metoda nejmenších čtverců; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů v každé skupině, kteří byli zahrnuti do analýzy ANCOVA.

Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo porovnání procenta MG-ADL a QMG respondérů, jak bylo definováno ve studii ARGX-113-1704, mezi oběma léčebnými skupinami. Výsledky u AChR-Ab séropozitivních pacientů jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. MG-ADL a QMG respondéři 29. den u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

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

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života při myastenia gravis; QMG = kvantitativní myastenie gravis; s.c. = subkutánní; i.v. = intravenózní; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování zaznamenáno; N = počet pacientů v souboru analýzy; CI = interval spolehlivosti.

Z výzkumných údajů vyplývá, že nástup odezvy byl pozorován do 2 týdnů od počátečního podání u 28/32 (88 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně a u 27/33 (82 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně u AChR-Ab séropozitivních MG-ADL respondérů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vyvgart u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě myastenia gravis (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů je odhadovaná biologická dostupnost efgartigimodu alfa v dávce 1 000 mg v subkutánní formě 77 %.

Průměrná hodnota C_{trough} po 4 podáních jednou týdně u efgartigimodu alfa v dávce 1 000 mg podávaného subkutánně a efgartigimodu alfa v dávce 10 mg/kg podávaného intravenózně byla 22,0 µg/ml (37 % CV), resp. 14,9 µg/ml (43 % CV). Hodnoty AUC_{0-168h} efgartigimodu alfa po podání jednoho léčebného cyklu dávek 1 000 mg podávaných subkutánně a dávek 10 mg/kg podávaných intravenózně byly srovnatelné.

Distribuce

Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů u zdravých subjektů a pacientů je distribuční objem 18 l.

Biotransformace

Předpokládá se, že efgartigimod alfa bude degradován proteolytickými enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Terminální poločas je 80 až 120 hodin (3 až 5 dní). Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů je clearance 0,128 l/h. Molekulová hmotnost efgartigimodu alfa je přibližně 54 kDa, což je na hranici molekul, které jsou filtrovány ledvinami.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil efgartigimodu alfa je lineární, nezávislý na dávce nebo čase, s minimální kumulací.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Farmakokinetika efgartigimodu alfa nebyla ovlivněna věkem (19-84 let), pohlavím, rasou ani tělesnou hmotností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie.

Vliv rychlosti glomerulární filtrace [eGFR], odhadované pomocí markeru renální funkce, jako kovariáty v populační farmakokinetické analýze ukázal, že snížená clearance vede k omezenému zvýšení expozice u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu středně těžké poruchy funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) a těžké poruchy funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na farmakokinetické parametry efgartigimodu alfa.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie.

Vliv markerů jaterní funkce jako kovariát v populační farmakokinetické analýze neprokázal žádný vliv na farmakokinetiku efgartigimodu alfa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukce na potkanech a králících nevedlo intravenózní podání efgartigimodu alfa k nežádoucím účinkům na fertilitu a březost, ani nebyly pozorovány teratogenní účinky až do dávek odpovídajících 11násobku (potkani) a 56násobku (králíci) lidské expozice 10 mg/kg na základě AUC.

Kancerogenita a genotoxicita

Studie hodnotící kancerogenní a genotoxický potenciál efgartigimodu alfa nebyly provedeny.

Hyaluronidáza se nachází ve většině tkání lidského těla. Neklinické údaje o rekombinantní lidské hyaluronidáze získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, včetně bezpečnostních farmakologických cílových parametrů, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Reprodukční toxikologické studie s rHuPH20 odhalily embryofetální toxicitu u myši při vysoké systémové expozici, ale neprokázaly teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 20 (E 432)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

V případě potřeby lze neotevřené injekční lahvičky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 3 dnů. Po uchování při pokojové teplotě lze neotevřené injekční lahvičky vrátit do chladničky. Pokud jsou neotevřené injekční lahvičky uchovávány mimo chladničku a poté jsou vráceny do chladničky, nemá celková kombinovaná doba uchování mimo chladničku překročit 3 dny.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob přípravy injekční stříkačky nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5,6 ml roztoku v 6 ml skleněné injekční lahvičce třídy I s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vyvgart je dodáván jako roztok připravený k použití v injekční lahvičce k jednorázovému použití. Léčivý přípravek není třeba ředit.

Vizuálně zkontrolujte, zda je obsah injekční lahvičky nažloutlý, čirý až opalizující roztok a neobsahuje žádné částice. Pokud jsou pozorovány viditelné částice, nesmí se injekční lahvička použít.

Po vyjmutí injekční lahvičky z chladničky počkejte před aplikací injekce alespoň 15 minut, aby roztok dosáhl pokojové teploty (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1674/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5 ml (200 mg/ml).

Efgartigimod alfa je rekombinantní Fc fragment odvozený od lidského imunoglobulinu G1 (IgG1), který je produkován v buňkách vaječníků křečička čínského pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Nažloutlý, čirý až opalizující, pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Vyvgart je indikován jako přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s neuromuskulárními poruchami. První léčebný cyklus a první podání druhého léčebného cyklu musí být provedeny zdravotnickým pracovníkem nebo pod jeho dohledem. Následná léčba má být podávána zdravotnickým pracovníkem nebo může být podávána doma pacientem nebo pečovatelem po odpovídajícím zaškolení v technice subkutánní injekce.

Dávkování

Doporučená dávka je 1 000 mg podávaná subkutánní injekcí v cyklech jednou týdně po dobu 4 týdnů. Následující léčebné cykly je třeba podávat podle klinického zhodnocení. Frekvence léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit (viz bod 5.1).

V programu klinického vývoje byla nejkratší doba pro zahájení následujícího léčebného cyklu 7 týdnů od první infuze v předchozím cyklu. Bezpečnost zahájení následujících cyklů dříve než 7 týdnů od začátku předchozího léčebného cyklu nebyla stanovena.

U pacientů, kteří v současné době dostávají efgartigimod alfa intravenózně, lze jako alternativu použít roztok pro subkutánní injekci. Přejít mezi jednotlivými lékovými formami se doporučuje na začátku nového léčebného cyklu. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů, kteří mění lékovou formu během stejného cyklu.

Vynechaná dávka

Pokud plánovaná injekce není možná, léčba může být podána až 3 dny před nebo po plánovaném časovém okamžiku. Poté se má pokračovat v původním dávkovacím schématu až do dokončení léčebného cyklu. Pokud je třeba dávku odložit o více než 3 dny, nemá být podána, aby bylo zajištěno, že budou podány dvě po sobě jdoucí dávky s odstupem nejméně 3 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů není nutná úprava dávkování. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin jsou velmi omezené (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech s poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efgartigimodu alfa u pediatrické populace nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se smí podávat pouze subkutánní injekcí. Nepodávejte intravenózně.

Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky počkejte před injekcí alespoň 30 minut, aby roztok dosáhl pokojové teploty. K předplněné injekční stříkačce se má připojit bezpečnostní jehla, která není součástí balení v krabičce. Při manipulaci s předplněnou injekční stříkačkou a během podávání používejte aseptickou techniku. Předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Během podávání prvního léčebného cyklu a prvního podání druhého léčebného cyklu efgartigimodu alfa musí být okamžitě dostupná vhodná léčba hypersenzitivních reakcí a reakcí na injekci (viz bod 4.4). Doporučená místa vpichu (břicho) se mají střídát a injekce se nikdy nemají podávat do mateřských znamének, jizev nebo míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá nebo tuhá. Léčivý přípravek má být aplikován po dobu přibližně 20 až 30 sekund. Pokud pacient pociťuje nepříjemné pocity, může být injekce zpomalena.

První samostatné podání musí být vždy provedeno pod dohledem zdravotnického pracovníka.

Po odpovídajícím zaškolení v technice subkutánní injekce si mohou pacienti nebo pečovatelé aplikovat léčivý přípravek doma, pokud to zdravotnický pracovník uzná za vhodné. Pacienty nebo pečovatele je třeba poučit o tom, že je nezbytné přípravek Vyvgart aplikovat podle pokynů uvedených v příbalové informaci.

Komplexní pokyny pro podání léčivého přípravku jsou uvedeny v Návodu k použití v příbalové informaci.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti třídy V podle Americké nadace pro myastenii gravis (MGFA)

Léčba efgartigimodem alfa u pacientů třídy V podle MGFA (tj. myastenická krize), definované jako intubace s mechanickou ventilací nebo bez ní, s výjimkou podmínek rutinní pooperační péče, nebyla studována. Je třeba zvážit souslednost zahájení léčby pro zavedené léčby myastenické krize a léčbu efgartigimodem alfa a jejich potenciální interakce (viz bod 4.5).

Infekce

Vzhledem k tomu, že efgartigimod alfa způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvýšit riziko infekcí (viz body 4.8 a 5.1). Nejčastějšími infekcemi pozorovanými v klinických studiích byly infekce horních cest dýchacích a infekce močových cest (viz bod 4.8). Pacienti mají být během léčby přípravkem Vyvgart sledováni s ohledem na klinické známky a příznaky infekcí. U pacientů s aktivní infekcí má být zvážen poměr přínosu a rizika zachování nebo přerušování léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní. Pokud se objeví závažné infekce, je třeba zvážit odložení léčby efgartigimodem alfa, dokud infekce neodezní.

Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce

V klinických studiích byly hlášeny reakce na injekci, jako je vyrážka nebo svědění (viz bod 4.8). Tyto reakce byly mírné až středně závažné a nevedly k ukončení léčby. V souvislosti s intravenózním podáním efgartigimodu alfa byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy anafylaktické reakce. První léčebný cyklus a první aplikace druhého léčebného cyklu musí být podány pod dohledem zdravotnického pracovníka. Pacienti mají být po dobu 30 minut po podání sledováni, zda se u nich neobjeví klinické známky a příznaky reakce na injekci. V případě výskytu reakce a na základě její závažnosti mají být zahájena vhodná podpůrná opatření. Následné injekce mohou být podávány opatrně na základě klinického hodnocení.

V případě podezření na anafylaktickou reakci má být podávání přípravku Vyvgart okamžitě zastaveno a zahájena vhodná léčba. Pacienty je třeba informovat o známkách a příznacích hypersenzitivity a anafylaktických reakcí a poučit, aby v případě jejich výskytu okamžitě kontaktovali svého lékaře.

Imunizace

Všechny vakcíny mají být podávány v souladu s pokyny pro imunizaci.

Bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami a reakce na imunizaci těmito vakcínami během léčby efgartigimodem alfa nejsou známy. U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami obecně nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být tyto vakcíny podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa. Jiné vakcíny mohou být během léčby efgartigimodem alfa podávány kdykoli podle potřeby.

Imunogenita

V aktivně kontrolované studii ARGX-113-2001 byly u 12/110 (11 %) pacientů s gMG zjištěny preexistující protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly zjištěny u 19/55 (35 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 11/55 (20 %) pacienty léčenými intravenózní lékovou formou. Neutralizující protilátky byly zjištěny u 2 (4 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně a u 2 (4 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně.

Vzhledem k nízkému výskytu neutralizačních protilátek nelze zhodnotit vliv protilátek proti efgartigimodu alfa na klinickou účinnost nebo bezpečnost, farmakokinetiku a farmakodynamiku.

Léčba imunosupresivy a anticholinesterázou

Pokud dojde ke zredukování nebo ukončení léčby nesteroidními imunosupresivy, kortikosteroidy a anticholinesterázou, je třeba pacienty pečlivě sledovat s ohledem na známky exacerbace onemocnění.

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,1 mg polysorbátu 80 v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Efgartigimod alfa může snižovat koncentrace látek, které se váží k lidskému neonatálnímu Fc receptoru (FcRn), tj. imunoglobulinových přípravků, monoklonálních protilátek nebo derivátů protilátek obsahujících lidskou Fc doménu podtřídy IgG. Pokud je to možné, doporučuje se odložit zahájení léčby těmito přípravky až 2 týdny po poslední dávce kteréhokoli podaného léčebného cyklu přípravku Vyvgart. Z preventivních důvodů mají být pacienti používající Vyvgart během léčby těmito přípravky pečlivě sledováni s ohledem na zamýšlenou účinnost těchto přípravků.

Výměna plazmy, imunoabsorpce a plazmaferéza mohou snižovat hladinu efgartigimodu alfa v krevním oběhu.

Všechny vakcíny mají být podávány v souladu s pokyny pro imunizaci.

Potenciální interakce s vakcínami byla studována v neklinickém modelu s použitím hemocyaninu děrnatky obrovské (KLH) jako antigenu. Týdenní podávání dávky 100 mg/kg opicím nemělo vliv na imunitní odpověď na imunizaci proti KLH.

U pacientů, kteří jsou léčeni efgartigimodem alfa, se imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami obecně nedoporučuje. Pokud je imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami nutná, mají být tyto vakcíny podávány nejméně 4 týdny před léčbou a nejméně 2 týdny po poslední dávce efgartigimodu alfa (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání efgartigimodu alfa během těhotenství. Je známo, že protilátky včetně terapeutických monoklonálních protilátek jsou aktivně transportovány přes placentu (po 30 týdnech těhotenství) v důsledku vazby na neonatální Fc receptor.

Efgartigimod alfa může přecházet z matky na vyvíjející se plod. Protože se předpokládá, že efgartigimod alfa snižuje hladiny mateřských protilátek, a také se předpokládá, že potlačuje přenos mateřských protilátek na plod, očekává se snížení pasivní ochrany novorozence. Proto je třeba zvážit rizika a přínosy podání živých/živých oslabených vakcín kojencům vystaveným efgartigimodu alfa *in utero* (viz bod 4.4).

O léčbě těhotných žen přípravkem Vyvgart se má uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se přítomnosti efgartigimodu alfa v lidském mléce, účinků na kojené dítě nebo účinků na produkci mléka. Nebyly provedeny studie na zvířatech zaměřené na přenos efgartigimodu alfa do mléka, a proto nelze vylučování do mateřského mléka vyloučit. Je známo, že mateřský IgG je přítomen v lidském mléce. O léčbě kojících žen efgartigimodem alfa se má uvažovat pouze tehdy, pokud klinický přínos převáží nad riziky.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku efgartigimodu alfa na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv efgartigimodu alfa na parametry samčí a samičí fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vyvgart nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly infekce v místě injekce (33 %), infekce horních cest dýchacích (10,7 %) a infekce močových cest (9,5 %).

Celkový bezpečnostní profil subkutánní lékové formy přípravku Vyvgart odpovídal známému bezpečnostnímu profilu intravenózní lékové formy.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsány v tomto bodě byly zjištěny v klinických studiích a z hlášení po uvedení na trh. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a preferovaného termínu. Kategorie frekvence jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie frekvence
Infekce a infestace*	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté
	Infekce močových cest	Časté
	Bronchitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce ^a	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ^b	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Reakce v místě injekce ^{c, d}	Velmi časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace*	Bolest hlavy spojená s výkonem ^e	Časté

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^a Ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh s intravenózní cestou podání

^b Ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh.

^c Pouze subkutánní podání.

^d (např. vyrážka v místě injekce, erytém v místě injekce, pruritus v místě injekce, bolest v místě injekce)

^e Pouze intravenózní podání.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

V souhrnném souboru údajů ze dvou klinických studií s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně (n = 168) byly všechny reakce v místě injekce mírné až středně závažné a nevedly k ukončení léčby. Reakce v místě injekce se vyskytla u 44,0 % (n = 74) pacientů. Reakce v místě injekce se objevily do 24 hodin po podání u 78,4 % (58/74) pacientů a odezněly bez léčby u 85,1 % (63/74) pacientů. Výskyt reakcí v místě injekce byl nejvyšší v prvním léčebném cyklu, během prvního léčebného cyklu byl hlášen u 36,3 % (61/168) pacientů a při druhém, třetím a čtvrtém léčebném cyklu se snížil na 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) resp. 12,5 % (10/80) pacientů.

Infekce

V placebem kontrolované studii ARGX-113-1704 s intravenózním efgartigimodem alfa byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky infekce a nejčastěji hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích (10,7 % [n = 9] pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo) a infekce močových cest (9,5 % [n = 8] pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo). Tyto infekce u pacientů, kteří dostávali efgartigimod alfa intravenózně, byly mírné až středně závažné (≤ 2 . stupeň podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [CTCAE]). Celkově byly infekce vyskytující se při léčbě hlášeny u 46,4 % (n = 39) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně a u 37,3 % (n = 31) pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Medián doby od zahájení léčby do výskytu infekcí byl 6 týdnů. Incidence infekcí se s následnými léčebnými cykly nezvyšovala. K ukončení nebo dočasnému přerušení léčby z důvodu infekce došlo u méně než 2 % pacientů.

Bolest hlavy spojená s výkonem

Bolest hlavy spojená s výkonem byla hlášena u 4,8 % pacientů léčených intravenózním efgartigimodem alfa a u 1,2 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Bolest hlavy spojená s výkonem byla hlášena, pokud byla bolest hlavy posouzena jako časově spojená s intravenózní infuzí efgartigimodu alfa. Všechny případy byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jedné příhody, která byla hlášena jako závažná (stupeň 3).

Všechny ostatní nežádoucí účinky byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jednoho případu myalgie (stupeň 3).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známy žádné specifické známky a příznaky předávkování efgartigimodem alfa. V případě předávkování se nepředpokládá, že by se případné nežádoucí účinky lišily od nežádoucích účinků, které lze pozorovat při doporučené dávce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická a podpůrná léčba. Neexistuje specifické antidotum pro předávkování efgartigimodem alfa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA58

Mechanismus účinku

Efgartigimod alfa je fragment protilátky lidského imunoglobulinu G1 vyvinutý pro zvýšenou afinitu k neonatálnímu Fc receptoru (FcRn). Efgartigimod alfa se váže na neonatální Fc receptor, což vede ke snížení hladiny cirkulujícího IgG včetně patogenních autoprotilátek IgG. Efgartigimod alfa neovlivňuje hladiny jiných imunoglobulinů (IgA, IgD, IgE nebo IgM) a nesnižuje hladinu albuminu.

Autoprotilátky IgG jsou základní příčinou patogeneze MG. Narušují neuromuskulární přenos vazbou na acetylcholinové receptory (AChR), svalově specifickou tyrosinkinázu (MuSK) nebo protein 4 příbuzný receptoru pro lipoproteiny o nízké hustotě (LRP4).

Farmakodynamické účinky

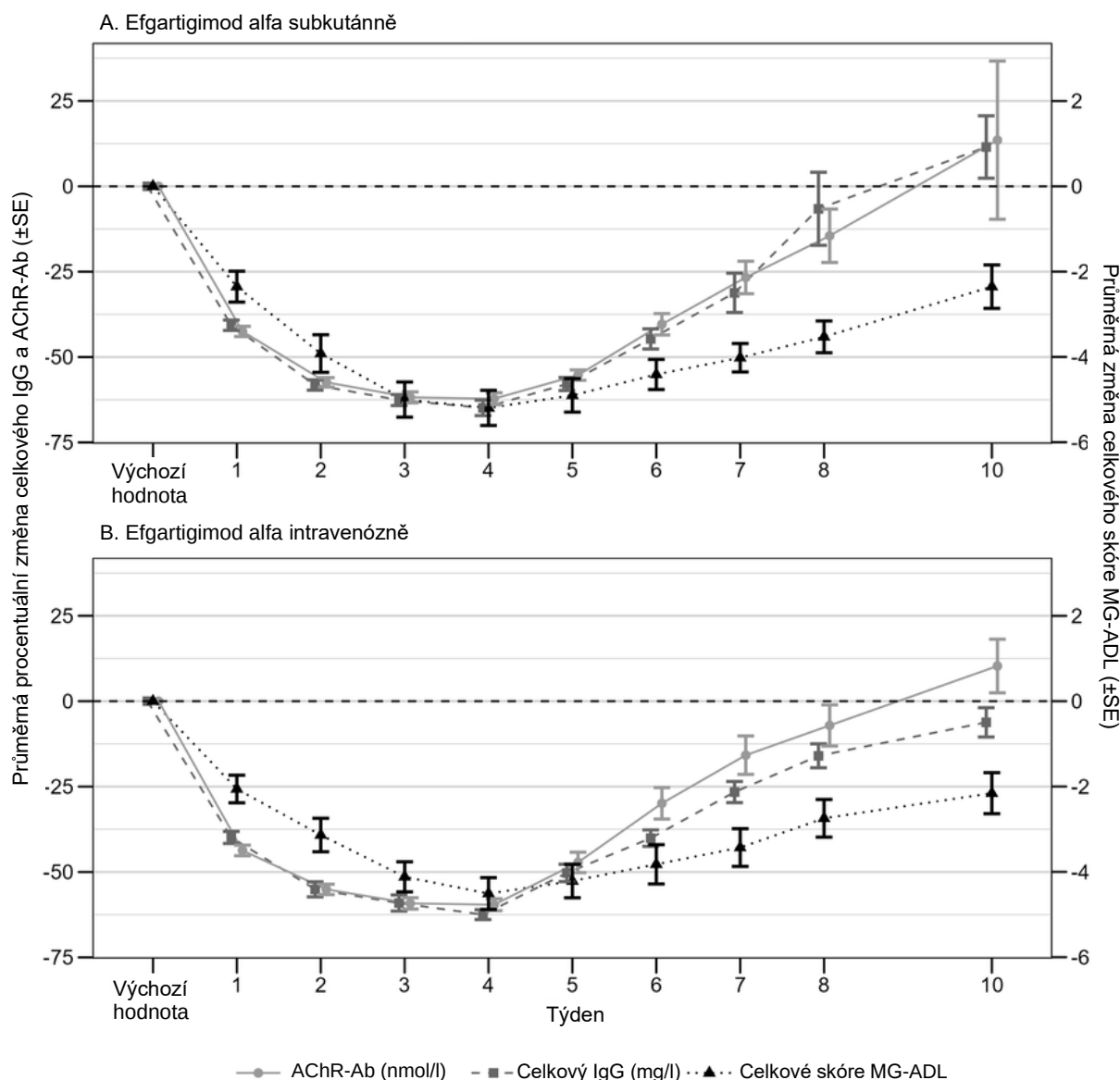
Intravenózní léčivá forma

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii ARGX-113-1704 u pacientů s gMG efgartigimod alfa v dávce 10 mg/kg podávaný jednou týdně po dobu 4 týdnů snižoval sérové hladiny IgG a hladiny autoprotilátek proti AChR (AChR-Ab). Maximální průměrné procentuální snížení celkových hladin IgG ve srovnání s výchozí hodnotou dosáhlo 61 % jeden týden po poslední infuzi v počátečním léčebném cyklu a vrátilo se k výchozím hladinám 9 týdnů po poslední infuzi. Podobné účinky byly pozorovány také u všech podtypů IgG. Snížení hladin AChR-Ab mělo podobný časový průběh s maximálním průměrným procentuálním snížením o 58 % jeden týden po poslední infuzi a návratem k výchozím hladinám 7 týdnů po poslední infuzi. Během druhého cyklu studie byly pozorovány podobné změny.

Subkutánní léčivá forma

Snížení hladin AChR-Ab mělo srovnatelný časový průběh jako celkové hladiny IgG a bylo podobné mezi subkutánní a intravenózní skupinou efgartigimodu alfa. Ve skupinách s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně a intravenózně bylo pozorováno jeden týden po posledním podání maximální průměrné procentuální snížení hladin AChR-Ab o 62,2 %, resp. 59,6 %. U obou skupin efgartigimodu alfa, subkutánní i intravenózní, bylo snížení celkových hladin IgG a AChR-Ab spojeno s klinickou odezvou, měřenou změnou celkového skóre MG-ADL oproti výchozímu stavu (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Vztah mezi celkovým IgG a AChR-Ab a celkovým skóre MG-ADL u AChR-Ab séropozitivní populace léčené efgartigimodem alfa subkutánně (1A) a efgartigimodem alfa intravenózně (1B) (studie ARGX-113-2001)



Klinická účinnost a bezpečnost

Intravenózní léčková forma

Účinnost efgartigimodu alfa při léčbě dospělých s generalizovanou myasthenia gravis (gMG) byla studována v rámci 26týdenní multicentrické randomizované dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie (ARGX-113-1704).

V této studii museli pacienti při screeningu splňovat následující hlavní kritéria:

- Klinická klasifikační třída II, III nebo IV podle Americké nadace pro myasthenia gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America – MGFA);
- Pacienti s pozitivními nebo negativními sérologickými testy na protilátky proti AChR;
- Škála činností každodenního života MG-ADL: celkové skóre ≥ 5 ;

- Při stabilních dávkách léčby MG před screeningem, které zahrnovaly inhibitory acetylcholinesterázy (AChE), steroidy nebo nesteroidní imunosupresivní terapii (NSIST), buď v kombinaci nebo samostatně [NSIST zahrnovaly mimo jiné azathioprin, methotrexát, cyklosporin, takrolimus, mofetil-mykofenolát a cyklofosfamid];
- Hladiny IgG nejméně 6 g/l.

Ze studií byli vyloučeni pacienti s gMG třídy V podle MGFA; pacienti s prokázanou nedostatečnou klinickou odpovědí na PLEX; pacienti léčení výměnou plazmy (PLEX), IVIg (intravenózním imunoglobulinem) jeden měsíc a monoklonálními protilátkami šest měsíců před zahájením léčby; a pacienti s aktivní (akutní nebo chronickou) infekcí hepatitidou B, séropozitivitou na hepatitidu C a diagnózou AIDS.

Do studie bylo zařazeno celkem 167 pacientů, kteří byli randomizováni buď do skupiny léčené efgartigimodem alfa intravenózně (n = 84) nebo do skupiny dostávající placebo (n = 83). Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami podobné, včetně mediánu věku při diagnóze [45 (19-81) let], pohlaví [většina byly ženy; 75 % (efgartigimod alfa) versus 66 % (placebo)], rasy [většina pacientů byli běloši, 84,4 %] a mediánu doby od diagnózy [8,2 let (efgartigimod alfa) a 6,9 let (placebo)].

Většina pacientů (77 % v každé skupině) měla pozitivní test na protilátky proti AChR (AChR-Ab) a 23 % pacientů mělo negativní test na AChR-Ab.

V průběhu studie dostávalo více než 80 % pacientů v každé skupině inhibitory AChE, více než 70 % v každé léčebné skupině dostávalo steroidy a přibližně 60 % v každé léčebné skupině dostávalo NSIST ve stabilních dávkách. Při vstupu do studie nemělo přibližně 30 % pacientů v každé léčebné skupině v anamnéze žádnou předchozí expozici NSIST.

Medián celkového skóre MG-ADL byl 9,0 v obou léčebných skupinách a medián celkového skóre QMG (kvantitativní myasthenia gravis) byl 17 ve skupině s efgartigimodem alfa a 16 ve skupině s placebem.

Pacienti byli léčení efgartigimodem alfa intravenózně v dávce 10 mg/kg podávaným jednou týdně po dobu 4 týdnů a podstoupili maximálně 3 léčebné cykly.

Účinnost efgartigimodu alfa byla měřena na základě škály činností každodenního života MG-ADL, která hodnotí vliv gMG na každodenní fungování. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 24, přičemž vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako MG-ADL respondér označen pacient s ≥ 2 bodovým snížením celkového skóre MG-ADL ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

Účinnost efgartigimodu alfa byla rovněž měřena pomocí celkového skóre QMG, což je systém hodnocení, který hodnotí svalovou slabost s celkovým možným skóre 0 až 39, kde vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako QMG respondér označen pacient s ≥ 3 bodovým snížením celkového skóre QMG ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo srovnání podílu MG-ADL respondérů během prvního léčebného cyklu (C1) mezi oběma léčebnými skupinami u AChR-Ab séropozitivních pacientů.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo srovnání podílu QMG respondérů během C1 mezi oběma léčebnými skupinami u AChR-Ab séropozitivních pacientů.

Tabulka 2. MG-ADL a QMG respondéři během 1. cyklu u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

	Skupina pacientů	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	P-hodnota	Efgartigimod alfa x placebo – rozdíl (95 % CI)
MG-ADL	AChR-Ab séropozitivní	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab séropozitivní	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života při myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování hlášeno; N = počet pacientů v analyzovaném souboru;

CI = interval spolehlivosti;

Logistická regrese stratifikovaná podle stavu AChR-Ab (je-li použitelný), japonské/nejaponské a standardní péče, s výchozí hodnotou MG-ADL jako kovariátou/QMG jako kovariátem

Oboustranná přesná p-hodnota

Analýzy ukazují, že během druhého léčebného cyklu byly počty MG-ADL respondérů podobné jako v průběhu prvního léčebného cyklu (viz tabulka 3).

Tabulka 3. MG-ADL a QMG respondéři během 2. cyklu u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

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

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života při myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování hlášeno; N = počet pacientů v analyzovaném souboru.

Výzkumné údaje ukazují, že nástup odezvy byl pozorován během 2 týdnů od počáteční infuze u 37/44 (84 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně u AChR-Ab séropozitivních MG-ADL respondérů.

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii (ARGX-113-1704) byla doba zahájení následujícího léčebného cyklu nejdříve 8 týdnů po počáteční infuzi prvního léčebného cyklu. V celkové skupině pacientů byla průměrná doba do druhého léčebného cyklu ve skupině léčené efgartigimodem alfa intravenózně 13 týdnů (standardní odchylka 5,5 týdne) a medián doby byl 10 týdnů (8-26 týdnů) od počáteční infuze prvního léčebného cyklu. V otevřené prodloužené studii (ARGX-113-1705) byla nejbližší možná doba zahájení následných léčebných cyklů 7 týdnů.

U pacientů, kteří reagovali na léčbu, trvalo klinické zlepšení 5 týdnů u 5/44 (11 %) pacientů, 6-7 týdnů u 14/44 (32 %) pacientů, 8-11 týdnů u 10/44 (23 %) pacientů a 12 nebo více týdnů u 15/44 (34 %) pacientů.

Subkutánní léková forma

U dospělých pacientů s gMG byla provedena 10týdenní randomizovaná, otevřená, multicentrická studie s paralelním uspořádáním skupin (ARGX-113-2001), jejímž cílem bylo vyhodnotit non-inferioritu farmakodynamického účinku efgartigimodu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně. Hlavní kritéria pro zařazení a vyloučení byla stejná jako ve studii ARGX-113-1704.

Celkem 110 pacientů bylo randomizováno a podstoupilo jeden cyklus podávání jednou týdně po dobu 4 týdnů, a to buď efgartigimodu alfa subkutánně v dávce 1 000 mg (n = 55), nebo efgartigimodu alfa intravenózně v dávce 10 mg/kg (n = 55). Většina pacientů byla pozitivní na protilátky proti AChR (AChR-Ab): 45 pacientů (82 %) ve skupině s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně a 46 pacientů (84 %) ve skupině s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně. Všichni pacienti před

screeningem užívali stabilní dávky léčby MG, která zahrnovala inhibitory AChE, steroidy nebo NSIST, a to buď v kombinaci, nebo samostatně.

Výchozí charakteristiky byly v jednotlivých léčebných skupinách podobné.

Během studie dostávalo více než 80 % pacientů v každé skupině inhibitory AChE, více než 60 % pacientů v každé skupině dostávalo steroidy a přibližně 40 % pacientů v každé léčebné skupině dostávalo NSIST, a to ve stabilních dávkách. Při vstupu do studie nemělo přibližně 56 % pacientů v každé léčebné skupině v anamnéze žádnou předchozí expozici NSIST.

Primárním cílovým parametrem bylo porovnání procentuálního snížení celkových hladin IgG oproti výchozí hodnotě 29. den mezi léčebnými skupinami v celkové populaci. Výsledky u AChR-Ab séropozitivních pacientů prokazují non-inferioritu efgartigimodu alfa podávaného subkutánně ve srovnání s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Analýza ANCOVA procentuální změny celkové hladiny IgG 29. den oproti výchozí hodnotě u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa i.v.			Rozdíl Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa i.v.		
n	LS průměr	95 % CI	n	LS průměr	95 % CI	LS průměrného rozdílu	95 % CI	p-hodnota
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4.5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; ANCOVA = analýza kovariance; CI = interval spolehlivosti; s.c. = subkutánní; i.v. = intravenózní; LS = metoda nejmenších čtverců; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů v každé skupině, kteří byli zahrnuti do analýzy ANCOVA.

Sekundárními cílovými parametry účinnosti bylo porovnání procenta MG-ADL a QMG respondérů, jak bylo definováno ve studii ARGX-113-1704, mezi oběma léčebnými skupinami. Výsledky u AChR-Ab séropozitivních pacientů jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. MG-ADL a QMG respondéři 29. den u AChR-Ab séropozitivních pacientů (analyzovaný soubor mITT)

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

AChR-Ab = protilátka proti acetylcholinovému receptoru; MG-ADL = škála činnosti každodenního života při myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; s.c. = subkutánní; i.v. = intravenózní; mITT = modifikovaná populace se záměrem léčit; n = počet pacientů, u kterých bylo pozorování zaznamenáno; N = počet pacientů v souboru analýzy; CI = interval spolehlivosti.

Z výzkumných údajů vyplývá, že nástup odezvy byl pozorován do 2 týdnů od počátečního podání u 28/32 (88 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně a u 27/33 (82 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně u AChR-Ab séropozitivních MG-ADL respondérů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Vyvgart u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě myasthenia gravis (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů je odhadovaná biologická dostupnost efgartigimodu alfa v dávce 1 000 mg v subkutánní formě 77 %.

Průměrná hodnota C_{trough} po 4 podáních jednou týdně u efgartigimodu alfa v dávce 1 000 mg podávaného subkutánně a efgartigimodu alfa v dávce 10 mg/kg podávaného intravenózně byla 22,0 µg/ml (37 % CV), resp. 14,9 µg/ml (43 % CV). Hodnoty AUC_{0-168h} efgartigimodu alfa po podání jednoho léčebného cyklu dávek 1 000 mg podávaných subkutánně a dávek 10 mg/kg podávaných intravenózně byly srovnatelné.

Distribuce

Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů u zdravých subjektů a pacientů je distribuční objem 18 l.

Biotransformace

Předpokládá se, že efgartigimod alfa bude degradován proteolytickými enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

Terminální poločas je 80 až 120 hodin (3 až 5 dní). Na základě analýzy populačních farmakokinetických údajů je clearance 0,128 l/h. Molekulová hmotnost efgartigimodu alfa je přibližně 54 kDa, což je na hranici molekul, které jsou filtrovány ledvinami.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil efgartigimodu alfa je lineární, nezávislý na dávce nebo čase, s minimální kumulací.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

Farmakokinetika efgartigimodu alfa nebyla ovlivněna věkem (19-84 let), pohlavím, rasou ani tělesnou hmotností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie.

Vliv rychlosti glomerulární filtrace [eGFR], odhadované pomocí markeru renální funkce, jako kovariáty v populační farmakokinetické analýze ukázal, že snížená clearance vede k omezenému zvýšení expozice u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²).

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná specifická úprava dávkování.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o vlivu středně těžké poruchy funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) a těžké poruchy funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) na farmakokinetické parametry efgartigimodu alfa.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné zvláštní farmakokinetické studie.

Vliv markerů jaterní funkce jako kovariát v populační farmakokinetické analýze neprokázal žádný vliv na farmakokinetiku efgartigimodu alfa.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studiích reprodukce na potkanech a králících nevedlo intravenózní podání efgartigimodu alfa k nežádoucím účinkům na fertilitu a březost, ani nebyly pozorovány teratogenní účinky až do dávek odpovídajících 11násobku (potkani) a 56násobku (králíci) lidské expozice 10 mg/kg na základě AUC.

Kancerogenita a genotoxicita

Studie hodnotící kancerogenní a genotoxický potenciál efgartigimodu alfa nebyly provedeny.

Hyaluronidáza se nachází ve většině tkání lidského těla. Neklinické údaje o rekombinantní lidské hyaluronidáze získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, včetně bezpečnostních farmakologických cílových parametrů, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Reprodukční toxikologické studie s rHuPH20 odhalily embryofetální toxicitu u myši při vysoké systémové expozici, ale neprokázaly teratogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
Arginin-hydrochlorid
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Pacienti mohou neotevřené předplněné injekční stříkačky uchovávat v původní krabici při pokojové teplotě až do 30 °C po jedno období v délce až 1 měsíc po vyjmutí z chladničky nebo až do data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

Z mikrobiologického hlediska, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití (sklo třídy I) s pryžovou zátkou a pryžovým uzávěrem.

Velikost balení:

1 předplněná injekční stříkačka.

4 předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vyvgart je dodáván jako roztok připravený k použití v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití. Léčivý přípravek není třeba ředit.

Vizuálně zkontrolujte, zda má obsah předplněné injekční stříkačky nažloutlou, čirou až opalizující barvu a neobsahuje žádné částice. Pokud jsou pozorovány viditelné částice, nesmí se předplněná injekční stříkačka použít.

Po vyjmutí předplněné injekční stříkačky z chladničky počkejte před aplikací injekce alespoň 30 minut, aby roztok dosáhl pokojové teploty (viz bod 4.2). Po přípravě na injekci má být injekce podána okamžitě.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Spojené státy americké

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
efgartigimod alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

400 mg/20 ml
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného; hydrogenfosforečnan sodný; chlorid sodný; arginin-hydrochlorid; polysorbát 80; voda pro injekci.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1674/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vyvgart 20 mg/ml sterilní koncentrát
efgartigimod alfa
Intravenózní podání po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg/20 ml

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Neprotřepávejte.

Uchovávejte v původním obalu.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok
efgartigimod alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: vorhyaluronidasa alfa, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20, chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Neprotřepávejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1674/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

vyvgart 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vyvgart 1 000 mg injekce
efgartigimod alfa
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Neprotřepávejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5,6 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
efgartigimod alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: vorhyaluronidasa alfa, arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80, chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci.

Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka

4 předplněné injekční stříkačky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Neprotrpěvejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1674/003 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/22/1674/004 4 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

vyvgart 1 000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**PODKLADOVÝ TEXT ZÁSOBNÍKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Vyvgart 1 000 mg injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce
efgartigimod alfa

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

argenx (jako logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Informace o uchovávání najdete v příbalové informaci.
Neprotřepávejte.
Pouze k jednorázovému použití

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vyvgart 1 000 mg injekce
efgartigimod alfa
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok efgartigimod alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vyvgart a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyvgart používat
3. Jak se přípravek Vyvgart používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyvgart uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vyvgart a k čemu se používá

Co je přípravek Vyvgart

Přípravek Vyvgart obsahuje léčivou látku efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se váže na bílkovinu v těle zvanou neonatální Fc receptor (FcRn) a blokuje ji. Blokováním neonatálního Fc receptoru snižuje efgartigimod alfa hladinu autoprotilátek třídy imunoglobulinů G (IgG), což jsou bílkoviny imunitního systému, které omylem napadají části vlastního těla člověka.

K čemu se přípravek Vyvgart používá

Přípravek Vyvgart se používá spolu se standardní léčbou k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), což je autoimunitní onemocnění, které způsobuje svalovou slabost. gMG může postihnout více svalových skupin v rámci celého těla.

Toto onemocnění může také vést k dušnosti, extrémní únavě a potížím s polykáním.

U pacientů s gMG autoprotilátky IgG napadají a poškozují bílkoviny na nervech nazývané acetylcholinové receptory. V důsledku tohoto poškození nejsou nervy schopny způsobit stahování svalů tak dobře jako obvykle, což vede ke svalové slabosti a potížím s pohybem. Vazbou na bílkovinu FcRn a snížením hladin autoprotilátek může přípravek Vyvgart zlepšit schopnost svalů stahovat se a zmírňovat příznaky onemocnění a jejich dopad na činnosti každodenního života.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyvgart používat

Nepoužívejte přípravek Vyvgart

- jestliže jste alergický(á) na efgartigimod alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Vyvgart se poraďte se svým lékařem.

MGFA třída V

Lékař by vám tento lék neměl předepsat, pokud jste na ventilátoru z důvodu svalové slabosti gMG (myastenická krize).

Infekce

Léčba přípravkem Vyvgart může snížit Vaši přirozenou odolnost vůči infekcím. Proto před zahájením léčby přípravkem Vyvgart informujte svého lékaře, pokud máte jakoukoli infekci.

Reakce na infuzi a alergické reakce

Přípravek Vyvgart obsahuje bílkovinu, která může u některých lidí vyvolat reakce, jako je vyrážka nebo svědění. Přípravek Vyvgart může způsobit anafylaktickou reakci (závažnou alergickou reakci). Pokud se u Vás během infuze nebo po ní vyskytnou alergické reakce, jako je otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost, pocit na omdlení nebo kožní vyrážka, okamžitě informujte svého lékaře.

Během léčby a 1 hodinu po jejím ukončení budete sledován(a) s ohledem na známky reakce na infuzi nebo alergické reakce.

Imunizace (očkování)

Informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) očkovan(a) v posledních 4 týdnech nebo pokud očkování v blízké budoucnosti plánujete.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Vyvgart nebyla u této populace stanovena.

Starší pacienti

Při léčbě pacientů starších 65 let nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyvgart

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Vyvgart ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Vyvgart obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 67,2 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 3,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Tento léčivý přípravek bude dále připravován k podání s roztokem obsahujícím sodík, což je třeba zvážit ve vztahu k celkovému dennímu příjmu sodíku pacientem ze všech zdrojů.

Přípravek Vyvgart obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vyvgart používá

Léčbu Vám podá lékař nebo jiný zdravotnický pracovník. Zdravotnický pracovník přípravek nejprve naředí. Naředěný roztok bude podáván z infuzního vaku hadičkou přímo do žíly po dobu 1 hodiny.

Jakou dávku přípravku Vyvgart dostanete a jak často

Dávka, kterou dostanete, bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti a bude podávána v cyklech po jedné infuzi týdně po dobu 4 týdnů. Váš lékař určí, kdy jsou zapotřebí další léčebné cykly. Pokyny pro zdravotnické pracovníky o správném používání tohoto přípravku jsou uvedeny na konci této příbalové informace.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku Vyvgart, než jste měl(a)

Pokud máte podezření, že Vám byla náhodně podána vyšší dávka přípravku Vyvgart, než je předepsáno, poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) na návštěvu lékaře za účelem podání přípravku Vyvgart

Jestliže jste zapomněl(a) na návštěvu u lékaře, okamžitě se s ním poraďte a podívejte se do bodu „Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Vyvgart“ níže.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Vyvgart

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Vyvgart může způsobit návrat příznaků gMG. Před ukončením léčby přípravkem Vyvgart se poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař Vás bude také chtít pečlivě sledovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Před zahájením léčby s Vámi lékař probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Vyvgart.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zpozorujete:

během infuze nebo po ní známky závažné alergické reakce (anafylaktické reakce) jako je otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost, pocit na omdlení nebo kožní vyrážka.

Pokud si nejste jistý(á), co znamenají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře, aby Vám je vysvětlil.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce horních cest dýchacích

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest nebo pocit pálení při močení, což může být příznakem infekce močových cest
- zánět dýchacích cest v plicích (bronchitida)
- bolest svalů (myalgie)
- bolest hlavy během nebo po podání přípravku Vyvgart
- pocit na zvracení

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- Alergické reakce během infuze nebo po infuzi:
 - otok obličeje rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost*
 - bledá pokožka, slabý a rychlý tep nebo pocit na omdlení

- náhlá vyrážka, svědění nebo kopřivka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyvgart uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud jsou pozorovány viditelné částice a/nebo tekutina v injekční lahvičce má změněnou barvu.

Přípravek má být podán ihned po naředění a infuze má být dokončena do 4 hodin po naředění. Před podáním je třeba nechat naředěný léčivý přípravek ohřát na pokojovou teplotu. Infuzi je třeba dokončit do 4 hodin po vyjmutí z chladničky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyvgart obsahuje

Léčivou látkou je efgartigimod alfa.

- Jedna 20 ml injekční lahvička obsahuje 400 mg (20 mg/ml) efgartigimodu alfa.

Dalšími složkami jsou:

- monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
- hydrogenufosforečnan sodný
- chlorid sodný
- arginin-hydrochlorid
- polysorbát 80 (E 433)
- voda pro injekci

Jak přípravek Vyvgart vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vyvgart je dodáván jako sterilní koncentrát pro intravenózní (i. v.) infuzi (20 ml v injekční lahvičce – velikost balení 1 injekční lahvička).

Vyvgart je tekutina. Je bezbarvá až nažloutlá, čirá až téměř čirá.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent

Belgie

Výrobce

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien/Eesti

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

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

España

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

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

France

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

Polska

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

Hrvatska

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

Portugal

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

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

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

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

România

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

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití pro zdravotnické pracovníky, kteří manipulují s přípravkem Vyvgart

1. Jak je přípravek Vyvgart dodáván?

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa v koncentraci 20 mg/ml, k naředění v injekčním roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml).

2. Před podáním

Rekonstituce a ředění se musí provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména co se týče asepsy.

Přípravek Vyvgart musí připravit k podání kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

Pomocí vzorce v tabulce níže vypočítejte:

- Dávku přípravku Vyvgart potřebnou na základě tělesné hmotnosti pacienta při doporučené dávce 10 mg/kg. U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 120 kg použijte k výpočtu dávky tělesnou hmotnost 120 kg. Maximální celková dávka v jedné infuzi je 1 200 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg efgartigimodu alfa v koncentraci 20 mg/ml.
- Počet potřebných injekčních lahviček.
- Objem injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml). Celkový objem naředěného léčivého přípravku je 125 ml.

Tabulka 1. Vzorec

Krok 1 – Vypočítejte dávku (mg)	10 mg/kg x tělesná hmotnost (kg)
Krok 2 – Vypočítejte objem koncentráту (ml)	dávka (mg) ÷ 20 mg/ml
Krok 3 – Vypočítejte počet injekčních lahviček	objem koncentráту (ml) ÷ 20 ml
Krok 4 – Vypočítejte objem (ml) injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml)	125 ml – objem koncentráту (ml)

3. Příprava a podání

- Nepodávejte přípravek Vyvgart jako intravenózní injekční push nebo bolus.
- Přípravek Vyvgart se smí podávat pouze intravenózní infuzí, jak je popsáno níže.

Příprava

- Vizuálně zkontrolujte, zda je obsah injekční lahvičky čirý až mírně opalizující, bezbarvý až nažloutlý a neobsahuje žádné částice. Pokud jsou pozorovány viditelné částice a/nebo tekutina v injekční lahvičce má změněnou barvu, musí se injekční lahvička zlikvidovat. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Použití aseptické techniky během přípravy naředěného roztoku:
 - Opatrně natáhněte požadované množství přípravku Vyvgart z příslušného počtu injekčních lahviček sterilní injekční stříkačkou a jehlou. Všechny částečně použité nebo prázdné injekční lahvičky zlikvidujte.
 - Přeneste vypočtenou dávku přípravku do infuzního vaku.

- Zřed'te natažený přípravek přidáním vypočteného množství injekčního roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml) tak, aby celkový objem činil 125 ml.
- Jemně převraťte infuzní vak obsahující naředěný přípravek **bez protřepávání**, aby bylo zajištěno důkladné promíchání přípravku a ředicí látky.
- Roztok efgartigimodu alfa zředěný v injekčním roztoku 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml) lze podávat pomocí polyethylenových (PE), polyvinylchloridových (PVC), ethylenvinylacetátových (EVA) a ethylen/polypropylenových kopolymerových vaků (vaky z polyolefinů), jakož i pomocí PE, PVC a polyuretan/polypropylenových infuzních linek spolu s polyuretanovými (PUR) nebo PVC filtry s polyethersulfonovou (PES) nebo polyvinylidenfluoridovou (PVDF) filtrační membránou.

Podání

- Přípravek Vyvgart má být podáván intravenózní infuzí zdravotnickým pracovníkem. Nepodávejte jako injekční push nebo bolus.
- Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice.
- Podávejte celkový objem 125 ml naředěného léku po dobu 1 hodiny pomocí 0,2 µm filtru. Podávejte celý objem roztoku. Po podání přípravku je třeba infuzní linku propláchnout injekčním roztokem 0,9 % chloridu sodného (9 mg/ml).
- Přípravek Vyvgart podávejte ihned po naředění a infuzi naředěného roztoku dokončete do 4 hodin po naředění.
- Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Chraňte před mrazem. Před podáním je třeba nechat naředěný lék ohřát na pokojovou teplotu. Infuzi je třeba dokončit do 4 hodin po vyjmutí z chladničky. Naředěný lék nemá být zahříván jiným způsobem než okolním vzduchem.
- V případě reakce na infuzi má být infuze podávána pomaleji, přerušena nebo zastavena.
- Do infuzních portů se nesmí aplikovat jiné léky, ani se nesmí mísit s přípravkem Vyvgart.

4. Zvláštní zacházení a uchovávání

Injekční lahvičky uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) až do doby použití. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok efgartigimod alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vyvgart a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyvgart používat
3. Jak se přípravek Vyvgart používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyvgart uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vyvgart a k čemu se používá

Co je přípravek Vyvgart

Přípravek Vyvgart obsahuje léčivou látku efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se váže na bílkovinu v těle zvanou neonatální Fc receptor (FcRn) a blokuje ji. Blokováním neonatálního Fc receptoru snižuje efgartigimod alfa hladinu autoprotilátek třídy imunoglobulinů G (IgG), což jsou bílkoviny imunitního systému, které omylem napadají části vlastního těla člověka.

K čemu se přípravek Vyvgart používá

Přípravek Vyvgart se používá spolu se standardní léčbou k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), což je autoimunitní onemocnění, které způsobuje svalovou slabost. gMG může postihnout více svalových skupin v rámci celého těla.

Toto onemocnění může také vést k dušnosti, extrémní únavě a potížím s polykáním.

U pacientů s gMG autoprotilátky IgG napadají a poškozují bílkoviny na nervech nazývané acetylcholinové receptory. V důsledku tohoto poškození nejsou nervy schopny způsobit stahování svalů tak dobře jako obvykle, což vede ke svalové slabosti a potížím s pohybem. Vazbou na bílkovinu FcRn a snížením hladin autoprotilátek může přípravek Vyvgart zlepšit schopnost svalů stahovat se a zmírňovat příznaky onemocnění a jejich dopad na činnosti každodenního života.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyvgart používat

Nepoužívejte přípravek Vyvgart

- jestliže jste alergický(á) na efgartigimod alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Vyvgart se poraďte se svým lékařem.

MGFA třída V

Lékař by Vám tento lék neměl předepsat, pokud jste na ventilátoru z důvodu svalové slabosti gMG (myastenická krize).

Infekce

Léčba přípravkem Vyvgart může snížit Vaši přirozenou odolnost vůči infekcím. Proto před zahájením léčby přípravkem Vyvgart informujte svého lékaře, pokud máte jakoukoli infekci.

Reakce na injekci a alergické reakce

Přípravek Vyvgart obsahuje bílkovinu, která může u některých lidí vyvolat reakce, jako je vyrážka nebo svědění. Přípravek Vyvgart může způsobit anafylaktickou reakci (závažnou alergickou reakci). Pokud se u Vás během injekce nebo po ní vyskytnou alergické reakce, jako je otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost, pocit na omdlení nebo kožní vyrážka, okamžitě informujte svého lékaře.

Imunizace (očkování)

Informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) očkovan(a) v posledních 4 týdnech nebo pokud očkování v blízké budoucnosti plánujete.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Vyvgart nebyla u této populace stanovena.

Starší pacienti

Při léčbě pacientů starších 65 let nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyvgart

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Vyvgart ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Vyvgart obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Vyvgart obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,7 mg polysorbátu 20 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vyvgart používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jakou dávku přípravku Vyvgart dostanete a jak často

Doporučená dávka přípravku je 1 000 mg podávaných v cyklech po jedné injekci týdně po dobu 4 týdnů. Váš lékař určí, kdy jsou zapotřebí další léčebné cykly.

Pokud již podstupujete nitrožilní (intravenózní) léčbu přípravkem Vyvgart a přejete si přejít na podkožní (subkutánní) léčbu přípravkem Vyvgart, měl(a) byste na začátku dalšího léčebného cyklu dostat místo intravenózní infuze subkutánní injekci.

Injekční podání přípravku Vyvgart

Přípravek Vyvgart se podává injekčně pod kůži (*subkutánně*). Vy a Váš lékař byste se měli rozhodnout, zda po odpovídajícím zaškolení můžete Vy nebo Váš pečovatel aplikovat přípravek Vyvgart injekčně. Pokud si injekci podáváte sám/sama nebo Vám ji podává pečovatel, první podání injekce má být provedeno pod dohledem ošetřujícího lékaře. Je důležité, abyste se nepokoušeli aplikovat přípravek Vyvgart dříve, než budete proškoleni zdravotnickým pracovníkem.

Pokud Vy nebo Váš pečovatel aplikujete injekci přípravku Vyvgart, musíte si Vy nebo Váš pečovatel pečlivě přečíst a dodržovat pokyny pro podání na konci této příbalové informace (viz „**Návod k použití**“). Máte-li jakékoli otázky týkající se podání injekce Vámi samotnými nebo pečovatelem, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Vyvgart, než jste měl(a)

Protože se přípravek Vyvgart dodává v jedné injekční lahvičce k jednorázovému použití, je nepravděpodobné, že byste ho dostali příliš mnoho. Pokud však máte obavy, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste zapomněl(a) na návštěvu lékaře za účelem podání přípravku Vyvgart

Hlídejte si datum následující dávky. Je důležité užívat přípravek Vyvgart přesně podle pokynů lékaře.

- Jestliže jste vynechal(a) dávku a je to méně než tři dny od doby, kdy jste měl(a) dávku dostat, podejte dávku, jakmile si vzpomenete, a poté dodržujte původní dávkovací schéma.
- Jestliže jste vynechal(a) dávku a je to více než tři dny od doby, kdy jste měl(a) dávku dostat, zeptejte se svého lékaře, kdy máte podat následující dávku.
- Jestliže jste zapomněl(a) na návštěvu u lékaře, okamžitě se s ním poraďte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Vyvgart

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Vyvgart může způsobit návrat příznaků gMG. Před ukončením léčby přípravkem Vyvgart se poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař Vás bude také chtít pečlivě sledovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Před zahájením léčby s Vámi lékař probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Vyvgart.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zpozorujete:

během injekce nebo po ní známky závažné alergické reakce (anafylaktické reakce) jako je otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost, pocit na omdlení nebo kožní vyrážka.

Pokud si nejste jistý(á), co znamenají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře, aby Vám je vysvětlil.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce horních cest dýchacích
- reakce v místě injekce, které mohou zahrnovat zarudnutí, svědění, bolest. Tyto reakce v místě injekce jsou obvykle mírné až středně závažné a obvykle se objeví do jednoho dne po injekci.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest nebo pocit pálení při močení, což může být příznakem infekce močových cest
- zánět dýchacích cest v plicích (bronchitida)
- bolest svalů (myalgie)
- pocit na zvracení

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- alergické reakce během injekce nebo po ní:
 - otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost
 - bledá pokožka, slabý a rychlý tep nebo pocit na omdlení
 - náhlá vyrážka, svědění nebo kopřivka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyvgart uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

V případě potřeby lze neotevřené injekční lahvičky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 3 dnů. Po uchovávání při pokojové teplotě lze neotevřené injekční lahvičky vrátit do chladničky. Celková doba uchovávání mimo chladničku a při pokojové teplotě nemá překročit 3 dny.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyvgart obsahuje

- Léčivou látkou je efgartigimod alfa. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,6 ml. Jeden ml obsahuje 180 mg efgartigimodu alfa.

- Dalšími složkami jsou: vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20), histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20 (E 432), chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Vyvgart obsahuje sodík“.

Jak přípravek Vyvgart vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vyvgart je nažloutlý, čirý až mírně zakalený roztok připravený k použití, dodávaný jako roztok pro subkutánní injekci.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien/Eesti

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfoNL@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

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

España

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

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoAT@argenx.com

France

argenx France SAS
Tél: +33 (0) 18898992
medinfoFR@argenx.com

Polska

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

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

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Návod k použití

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok
efgartigimod alfa
Subkutánní podání

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Před podáním injekce přípravku Vyvgart je třeba si přečíst tento Návod k použití a porozumět mu. Pokud jste Vy nebo Váš pečovatel ochotni podávat přípravek Vyvgart sám/sama, absolvujete školení od svého zdravotnického pracovníka o tom, jak přípravek Vyvgart aplikovat. Zdravotnický pracovník Vám nebo Vašemu pečovateli před prvním použitím přípravku ukáže, jak správně připravit a aplikovat injekci přípravku Vyvgart. Za nezbytné se považuje prokázání správného samostatného podávání pod dohledem zdravotnického pracovníka. Je důležité, abyste se nepokoušeli aplikovat léčivý přípravek, dokud nebudete vyškoleni a Vy nebo Váš pečovatel si nebudete jisti, že rozumíte, jak přípravek Vyvgart používat. Máte-li jakékoli dotazy, zeptejte se zdravotnického pracovníka.

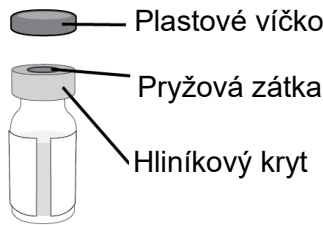
Důležité informace, které potřebujete vědět před podáním injekce přípravku Vyvgart subkutánně (podkožně)

- **Pouze pro subkutánní podání.**
- Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. **Neukládejte** injekční lahvičky, i když nejsou prázdné.
- **Nepoužívejte** injekční lahvičku, pokud vidíte neobvyklé zakalení nebo viditelné částice. Léčivý přípravek má být nažloutlý, čirý až mírně zakalený.
- Během manipulace injekční lahvičku **neprotřepávejte**.
- **Nepoužívejte** poškozené injekční lahvičky nebo injekční lahvičky bez ochranného víčka. Poškozené nebo neuzavřené injekční lahvičky nahlaste a vraťte do lékárny.

Uchovávání přípravku Vyvgart

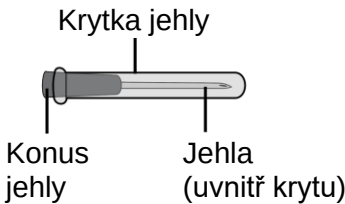
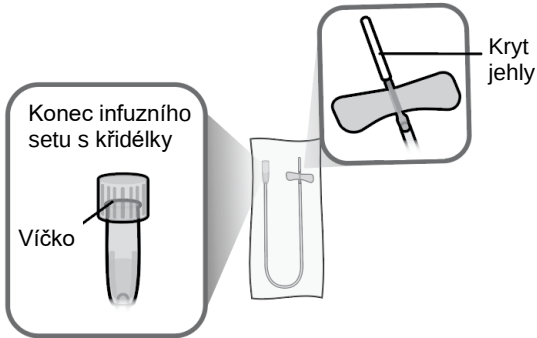
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- **Chraňte před mrazem.**
- V případě potřeby lze neotevřené injekční lahvičky uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 3 dnů. Po uchovávání při pokojové teplotě lze neotevřené injekční lahvičky vrátit do chladničky. Celková doba mimo chladničku a při pokojové teplotě nemá přesáhnout 3 dny.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Obsah balení

1 injekční lahvička obsahující přípravek Vyvgart	
Příbalová informace a Návod k použití přípravku Vyvgart	

Další pomůcky pro aplikaci, které nejsou součástí balení

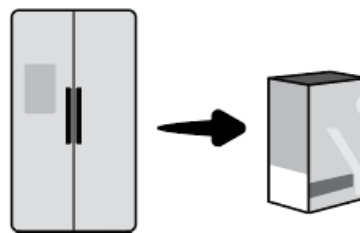
Další pomůcky pro aplikaci uchovávejte při pokojové teplotě na suchém místě

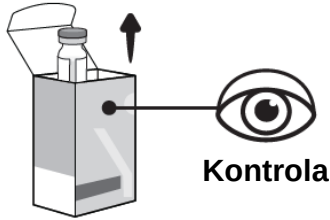
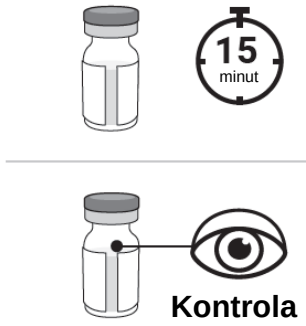
Alkoholové tampony	
Injekční stříkačka 10 ml	
Přepouštěcí jehla velikosti 18 gauge, délka ≥ 38 mm	
Infuzní set s křídélky velikosti 25 gauge, hadička dlouhá 30 cm, maximální plnicí objem 0,4 ml	
Sterilní gáza	
Náplast s polštářkem	
Nádoba na ostré předměty	

Příprava pomůcek pro aplikaci

Krok 1

Vyjměte krabičku s injekční lahvičkou z chladničky.



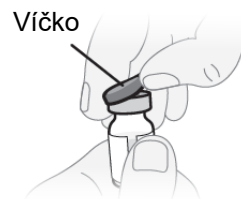
Krok 2 Vyměte injekční lahvičku z krabičky a zkontrolujte, zda: • injekční lahvička není prasklá, rozbitá, nepostrádá ochranný kryt nebo nevykazuje jakékoli známky poškození. • neuplynula doba použitelnosti. Pokud kterákoli z výše uvedených podmínek není splněna, nepodávejte injekci a nahlaste tuto informaci lékárně.	
Krok 3 Počkejte alespoň 15 minut, než se injekční lahvička přirozeně zahřeje na pokojovou teplotu. Zkontrolujte, zda je léčivý přípravek v injekční lahvičce nažloutlý, čirý až mírně zakalený a neobsahuje žádné viditelné částice. • Nepokoušejte se ohřívat injekční lahvičku jiným způsobem než tím, že ji necháte stát při pokojové teplotě. • Injekční lahvičkou netřepejte.	
Krok 4 Připravte si následující další pomůcky pro aplikaci: • 2 alkoholové tampony • 1 injekční stříkačka 10 ml • 1 jehla velikosti 18 gauge • 1 infuzní set s křídélky o rozměrech 25 gauge x 30 cm • 1 sterilní gáza • 1 náplast s polštářkem • 1 nádoba na ostré předměty (viz krok 28)	
Krok 5 5a. Očistěte pracovní plochu. 5b. Umyjte si ruce mýdlem a důkladně je osušte.	5a)  5b) 

Příprava injekční stříkačky

Krok 6

Odstraňte plastové odtrhovací víčko z injekční lahvičky.

Hliníkový kryt musí zůstat na svém místě.



Krok 7

Očistěte pryžovou zátku novým alkoholovým tamponem.

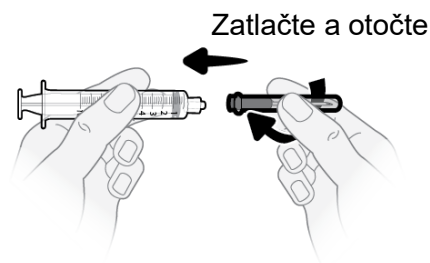
Nechte přirozeně uschnout na vzduchu po dobu nejméně 30 sekund. Na pryžovou zátku **nefoukejte**.



Krok 8

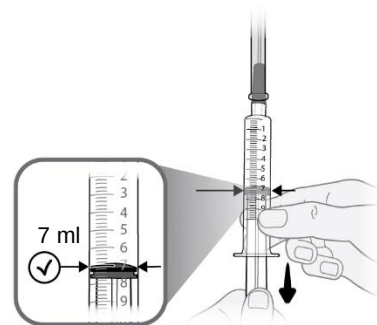
Rozbalte injekční stříkačku a prepouštěcí jehlu. Nasad'te prepouštěcí jehlu na injekční stříkačku a otáčejte ji ve směru hodinových ručiček, dokud nebude jehla pevně připojena k injekční stříkačce.

Nedotýkejte se hrotu injekční stříkačky nebo konusu jehly, abyste se vyhnuli riziku přenosu bakterií a infekce.



Krok 9

Pomalu vytáhněte píst a nasajte do injekční stříkačky až 7 ml vzduchu.



Krok 10

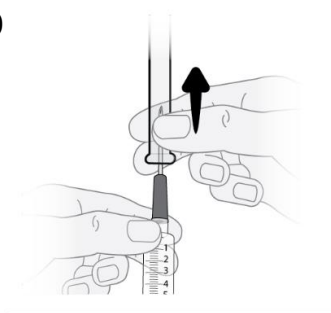
10a. Držte injekční stříkačku za konus jehly, tedy v místě, kde je připojena k jehle.

10b. Uchopte krytku prepouštěcí jehly a opatrně ji sejměte směrem od z těla.

10c. Umístěte krytku prepouštěcí jehly na čistý, rovný povrch.

- Krytku jehly **nevyhazujte**. Po použití budete muset prepouštěcí jehlu znovu zakrýt a odstranit. Udržujte jehlu sterilní:
- **Nedotýkejte** se jehly ani jejího hrotu.
- Po odstranění krytky jehly **nepokládejte** na žádný povrch.

10b)



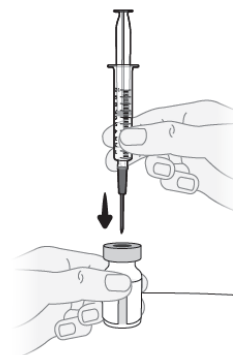
10c)



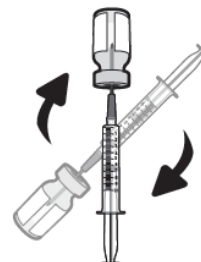
Krok 11

Držte injekční lahvičku ve svislé poloze na rovném povrchu a zasuňte prepouštěcí jehlu středem dezinfikované pryžové zátky.

Nepropichujte pryžovou zátku injekční lahvičky více než jednou, aby nedošlo k úniku roztoku.

**Krok 12**

Ponechte prepouštěcí jehlu v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.

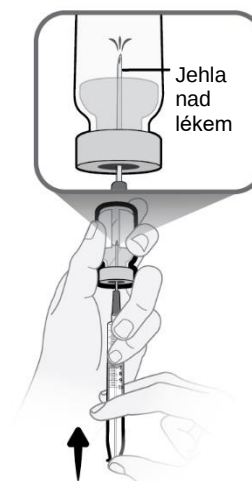
**Krok 13**

13a. Ujistěte se, že prepouštěcí jehla v injekční lahvičce směřuje hrotem jehly nahoru a hrot se nachází nad roztokem léku.

13b. Jemně zatlačte na píst, abyste vypustili veškerý vzduch z injekční stříkačky do prázdného prostoru nad roztokem léku v injekční lahvičce.

13c. Držte prst stisknutý na pístu injekční stříkačky.

Nevstříkujte vzduch do roztoku léku, protože by to mohlo vytvořit vzduchové bubliny nebo pěnu.

**Krok 14**

Injekční stříkačku naplňte následujícím způsobem:

14a. Držte prst stisknutý na pístu injekční stříkačky a zasuňte hrot prepouštěcí jehly do roztoku léku v hrdle injekční lahvičky (blízko víčka injekční lahvičky) tak, aby hrot jehly zůstal zcela ponořený v roztoku.

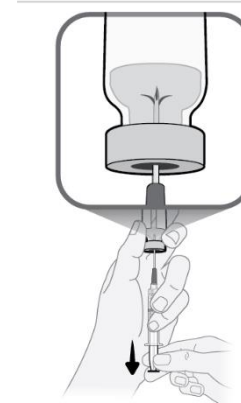
14b. Pomalu táhněte píst zpět a hrot prepouštěcí jehly držte v roztoku, abyste zabránili tvorbě vzduchových bublin a pěny v injekční stříkačce.

Naplňte injekční stříkačku celým obsahem injekční lahvičky.

14a)



14b)



Krok 15

Odstraňte velké vzduchové bubliny, pokud jsou přítomny.

15a. Držte přepouštěcí jehlu v injekční lahvičce a zkontrolujte, zda v injekční stříkačce nejsou velké vzduchové bubliny.

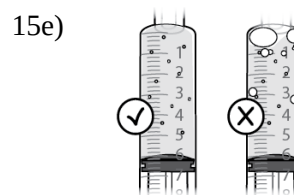
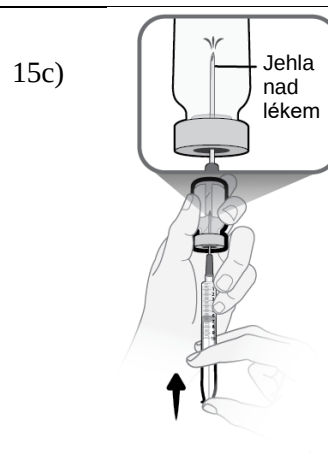
15b. Odstraňte velké vzduchové bubliny jemným poklepáním prsty na válec injekční stříkačky, dokud se vzduchové bubliny nedostanou do vrcholu injekční stříkačky.

15c. Přesuňte hrot přepouštěcí jehly nad roztok léku a pomalu zatlačte píst nahoru, abyste vytlačili vzduchové bubliny z injekční stříkačky.

15d. Abyste z injekční lahvičky odebrali zbývající roztok léku, zasuňte hrot přepouštěcí jehly znovu do roztoku a pomalu táhněte píst zpět, dokud nebudete mít v injekční stříkačce celý obsah injekční lahvičky.

15e. Opakujte výše uvedené kroky, dokud nebudou odstraněny velké vzduchové bubliny.

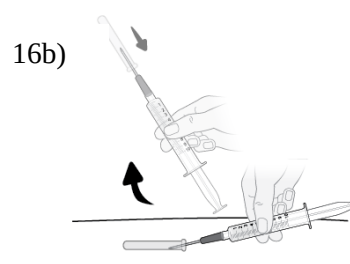
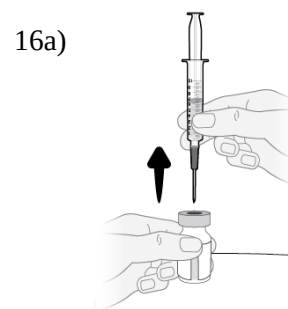
Pokud nemůžete z injekční lahvičky odebrat veškerou tekutinu, otočte injekční lahvičku do svislé polohy, abyste dosáhli na zbývající množství.

**Krok 16**

16a. Otočte injekční lahvičku do svislé polohy a vyjměte injekční stříkačku a přepouštěcí jehlu z injekční lahvičky.

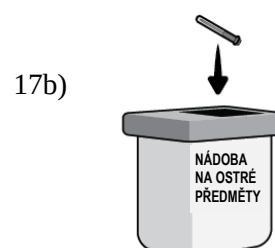
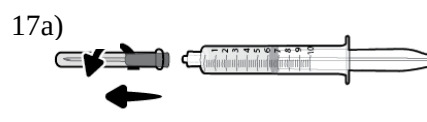
16b. Jednou rukou zasuňte přepouštěcí jehlu do krytky a naberte ji směrem nahoru, aby se jehla zakryla.

16c. Po zakrytí přepouštěcí jehly otočte krytkou jehly na injekční stříkačce, aby byla zcela připevněna.

**Krok 17**

17a. Jemně táhněte a otáčejte přepouštěcí jehlu proti směru hodinových ručiček, abyste ji vytáhli z injekční stříkačky.

17b. Vyhoďte (zlikvidujte) přepouštěcí jehlu do nádoby na ostré předměty.



Příprava injekce přípravku Vyvgart

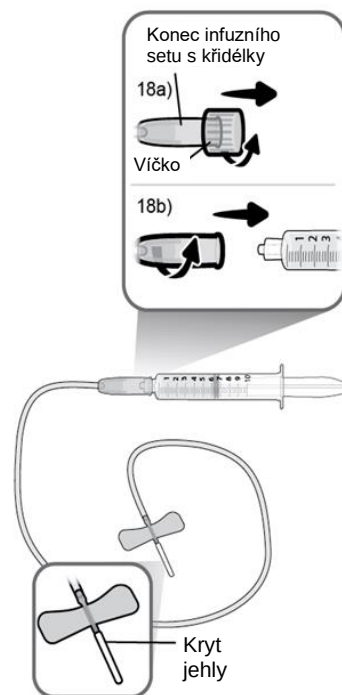
Krok 18

18a. Odstraňte víčko z konce infuzního setu s křídélky.

18b. Jemně tlačte a otáčejte konec infuzního setu ve směru hodinových ručiček na injekční stříkačku, dokud nebude pevně připojena.

Výsledné sestavení injekční stříkačky má vypadat jako na obrázku vpravo.

- **Nedotýkejte** se hrotu injekční stříkačky.
- **Neodstraňujte** kryt jehly.

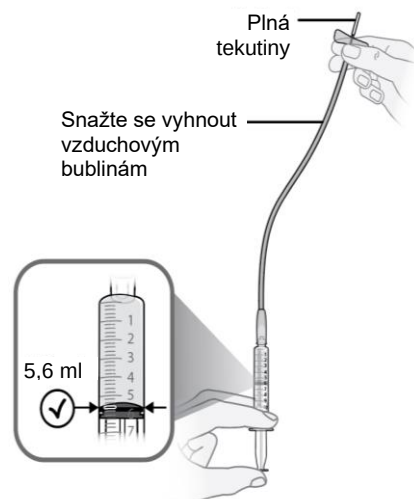


Krok 19

19a. Naplňte hadičku infuzního setu s křídélky jemným stisknutím pístu injekční stříkačky, dokud se píst nedostane ke značce 5,6 ml. Na konci jehly byste měli vidět tekutinu.

19b. Umístěte injekční stříkačku a připojený infuzní set s křídélky na čistý, rovný povrch.

Při plnění hadičky **neotírejte** přebytečný roztok léku vyloučený z infuzního setu.



Krok 20

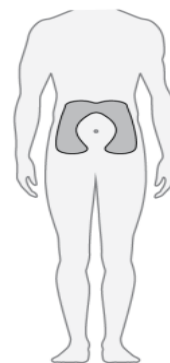
Vyberte místo vpichu

- na břicho, které je nejméně 5 cm od pupku

Pro zmírnění nepříjemných pocitů zvolte při každé injekci jiné místo vpichu (střídejte místa vpichu).

Poznámka:

Nepodávejte injekci do míst, kde je kůže zarudlá, pohmožděná, citlivá, tuhá nebo do míst, kde jsou mateřská znaménka nebo jizvy.



Krok 21

Vydezinfikujte místo vpichu novým alkoholovým tamponem. Provádějte krouživý pohyb a otírejte směrem zevnitř ven.

Nechte místo uschnout na vzduchu po dobu nejméně 30 sekund.

Po dezinfekci se nedotýkejte místa vpichu.

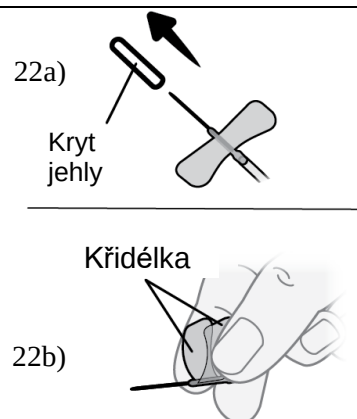
**Injekce přípravku Vyvgart****Krok 22**

22a. Opatrně sejměte kryt jehly z infuzního setu s křídélky.

22b. Složte křídélka infuzního setu nahoru a držte je mezi palcem a ukazováčkem s jehlou pod křídélky.

Poznámka:

Abyste zabránili infekci, ujistěte se, že jehla před zavedením do kůže nepříjde s ničím do kontaktu.

**Krok 23**

Volnou rukou sevřete záhyb kůže kolem vydezinfikovaného místa vpichu a zvedněte jej směrem nahoru. Uchopte dostatek kůže a vytvořte „stan“, do kterého bude jehla zasunuta.

Nedržte kůži příliš silně, abyste předešli tvorbě podlitin.

**Krok 24**

Vpíchněte jehlu do středu sevřené oblasti kůže pod úhlem asi 45 stupňů.

Poznámka:

Jehla se má hladce zasunout do kůže. Pokud cítíte odpor, můžete jehlu lehce zatáhnout zpět.

**Krok 25**

Zkontrolujte infuzní set. Ujistěte se, že se v něm nenachází krev.

Důležité:

Pokud uvidíte krev, lehce zatáhněte za jehlu, aniž byste jehlu vytáhli z kůže.



Krok 26

Injekci vstříkněte stálým tlakem na píst injekční stříkačky, dokud v injekční stříkačce nezůstane žádný lék. To odpovídá injekci doporučené dávky 5,6 ml. Injekce obvykle trvá 30 až 90 sekund.

Poznámka:

- Pokud pociťujete nepohodlí, nebo pokud lék proudí zpět do infuzní hadičky, můžete injekci aplikovat pomaleji.
- V infuzní hadičce zůstane nějaká tekutina, která není vstříknuta. To je normální a zbývající lék lze vyhodit (zlikvidovat).



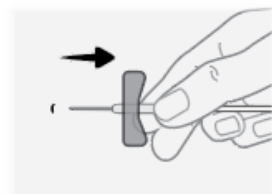
Krok 27

27a. Po vstříknutí veškerého roztoku vyjměte jehlu z kůže.

27b. Místo vpichu překryjte sterilním krytím, například náplastí s polštářkem.

Poznámka:

Pokud se po vyjmutí jehly objeví malá kapka krve, **neznepokojujte se**. K tomu může dojít, pokud jehla při odstraňování poraní kůže. Krev otřete sterilním kouskem gázy a jemně přitlačte. K dalšímu krvácení by nemělo docházet. Místo zakryjte sterilním krytím.



Likvidace přípravku Vyvgart

Krok 28

Vyhoďte (zlikvidujte) infuzní set s křídélky (s přiloženou jehlou a injekční stříkačkou) a injekční lahvičku do nádoby na ostré předměty.

Pokud **nemáte** nádobu na likvidaci ostrých předmětů, lze použít nádobu z domácnosti, pokud:

- Je vyrobená z odolného plastu;
- Lze ji uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aniž by se ostré předměty vysypaly;
- Je vzpřímená a stabilní;
- Je odolná proti netěsnostem;
- Je vhodně označená varováním, že uvnitř nádoby se nachází nebezpečný odpad.

Plnou nádobu zlikvidujte podle pokynů lékaře nebo lékárníka.

Poznámka:

Nádobu na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.



Příbalová informace: informace pro pacienta

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce efgartigimod alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vyvgart a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyvgart používat
3. Jak se přípravek Vyvgart používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vyvgart uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vyvgart a k čemu se používá

Co je přípravek Vyvgart

Přípravek Vyvgart obsahuje léčivou látku efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se váže na bílkovinu v těle zvanou neonatální Fc receptor (FcRn) a blokuje ji. Blokováním neonatálního Fc receptoru snižuje efgartigimod alfa hladinu autoprotilátek třídy imunoglobulinů G (IgG), což jsou bílkoviny imunitního systému, které omylem napadají části vlastního těla člověka.

K čemu se přípravek Vyvgart používá

Přípravek Vyvgart se používá spolu se standardní léčbou k léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis (gMG), což je autoimunitní onemocnění, které způsobuje svalovou slabost. gMG může postihnout více svalových skupin v rámci celého těla.

Toto onemocnění může také vést k dušnosti, extrémní únavě a potížím s polykáním.

U pacientů s gMG autoprotilátky IgG napadají a poškozují bílkoviny na nervech nazývané acetylcholinové receptory. V důsledku tohoto poškození nejsou nervy schopny způsobit stahování svalů tak dobře jako obvykle, což vede ke svalové slabosti a potížím s pohybem. Vazbou na bílkovinu FcRn a snížením hladin autoprotilátek může přípravek Vyvgart zlepšit schopnost svalů stahovat se a zmírňovat příznaky onemocnění a jejich dopad na činnosti každodenního života.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vyvgart používat

Nepoužívejte přípravek Vyvgart

- jestliže jste alergický(á) na efgartigimod alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Vyvgart se poraďte se svým lékařem.

MGFA třída V

Lékař by Vám tento lék neměl předepsat, pokud jste na ventilátoru z důvodu svalové slabosti gMG (myastenická krize).

Infekce

Léčba přípravkem Vyvgart může snížit Vaši přirozenou odolnost vůči infekcím. Proto před zahájením léčby přípravkem Vyvgart informujte svého lékaře, pokud máte jakoukoli infekci.

Reakce na injekci a alergické reakce

Přípravek Vyvgart obsahuje bílkovinu, která může u některých lidí vyvolat reakce, jako je vyrážka nebo svědění. Přípravek Vyvgart může způsobit anafylaktickou reakci (závažnou alergickou reakci). Pokud se u Vás během injekce nebo po ní vyskytnou alergické reakce, jako je otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost, pocit na omdlení nebo kožní vyrážka, okamžitě informujte svého lékaře.

Imunizace (očkování)

Informujte svého lékaře, pokud jste byl(a) očkovan(a) v posledních 4 týdnech nebo pokud očkování v blízké budoucnosti plánujete.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 18 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Vyvgart nebyla u této populace stanovena.

Starší pacienti

Při léčbě pacientů starších 65 let nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

Další léčivé přípravky a přípravek Vyvgart

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Vyvgart ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Vyvgart obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Vyvgart obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční stříkačce, což odpovídá 0,4 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Vyvgart používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jakou dávku přípravku Vyvgart dostanete a jak často

Doporučená dávka přípravku je 1 000 mg podávaných v cyklech po jedné injekci týdně po dobu 4 týdnů. Váš lékař určí, kdy jsou zapotřebí další léčebné cykly.

Pokud již podstupujete nitrožilní (intravenózní) léčbu přípravkem Vyvgart a přejete si přejít na podkožní (subkutánní) léčbu přípravkem Vyvgart, měl(a) byste na začátku dalšího léčebného cyklu dostat místo intravenózní infuze subkutánní injekci.

Injekční podání přípravku Vyvgart

Přípravek Vyvgart se podává injekčně pod kůži (*subkutánně*). Vy a Váš lékař byste se měli rozhodnout, zda po odpovídajícím zaškolení můžete Vy nebo Váš pečovatel aplikovat přípravek Vyvgart injekčně. Pokud si injekci podáváte sám/sama nebo Vám ji podává pečovatel, první podání injekce má být provedeno pod dohledem ošetřujícího lékaře. Je důležité, abyste se nepokoušeli aplikovat přípravek Vyvgart dříve, než budete proškoleni zdravotnickým pracovníkem.

Pokud Vy nebo Váš pečovatel aplikujete injekci přípravku Vyvgart, musíte si Vy nebo Váš pečovatel pečlivě přečíst a dodržovat pokyny pro podání na konci této příbalové informace (viz „**Návod k použití**“). Máte-li jakékoli otázky týkající se podání injekce Vámi samotnými nebo pečovatelem, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Vyvgart, než jste měl(a)

Protože se přípravek Vyvgart dodává v jedné předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití, je nepravděpodobné, že byste ho dostali příliš mnoho. Pokud však máte obavy, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste vynechal(a) dávku nebo jste zapomněl(a) na návštěvu lékaře za účelem podání přípravku Vyvgart

Hlídejte si datum následující dávky. Je důležité užívat přípravek Vyvgart přesně podle pokynů lékaře.

- Jestliže jste vynechal(a) dávku a je to méně než tři dny od doby, kdy jste měl(a) dávku dostat, podejte dávku, jakmile si vzpomenete, a poté dodržujte původní dávkovací schéma.
- Jestliže jste vynechal(a) dávku a je to více než tři dny od doby, kdy jste měl(a) dávku dostat, zeptejte se svého lékaře, kdy máte podat následující dávku.
- Jestliže jste zapomněl(a) na návštěvu u lékaře, okamžitě se s ním poraďte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Vyvgart

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Vyvgart může způsobit návrat příznaků gMG.

Před ukončením léčby přípravkem Vyvgart se poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař Vás bude také chtít pečlivě sledovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Před zahájením léčby s Vámi lékař probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Vyvgart.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zpozorujete:

během injekce nebo po ní známky závažné alergické reakce (anafylaktické reakce) jako je otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost, pocit na omdlení nebo kožní vyrážka.

Pokud si nejste jistý(á), co znamenají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře, aby Vám je vysvětlil.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce horních cest dýchacích
- reakce v místě injekce, které mohou zahrnovat zarudnutí, svědění, bolest. Tyto reakce v místě injekce jsou obvykle mírné až středně závažné a obvykle se objeví do jednoho dne po injekci.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest nebo pocit pálení při močení, což může být příznakem infekce močových cest
- zánět dýchacích cest v plicích (bronchitida)
- bolest svalů (myalgie)
- pocit na zvracení

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- alergické reakce během injekce nebo po ní:
 - otok obličeje, rtů, hrdla nebo jazyka ztěžující polykání nebo dýchání, dechová nedostatečnost
 - bledá pokožka, slabý a rychlý tep nebo pocit na omdlení
 - náhlá vyrážka, svědění nebo kopřivka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vyvgart uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neotevřenou předplněnou injekční stříkačku můžete uchovávat v původní krabičce při pokojové teplotě až do 30 °C po jedno období v délce až 1 měsíc po vyjmutí z chladničky. Zlikvidujte ji, nebyla-li do 1 měsíce použita nebo po uplynutí doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vyvgart obsahuje

- Léčivou látkou je efgartigimod alfa. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 1 000 mg efgartigimodu alfa v 5,0 ml. Jeden ml obsahuje 200 mg efgartigimodu alfa.

- Dalšími složkami jsou: vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20), arginin-hydrochlorid, histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 80 (E 433), chlorid sodný, sacharóza, voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Vyvgart obsahuje sodík“.

Jak přípravek Vyvgart vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Vyvgart je nažloutlý, čirý až mírně zakalený roztok připravený k použití, dodávaný jako roztok pro subkutánní injekci v předplněné injekční stříkačce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien/Eesti

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Deutschland

argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

Nederland

argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfoNL@argenx.com

Ελλάδα

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

Norge

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

España

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

Österreich

argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoAT@argenx.com

France

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

Polska

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

Italia

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

Κύπρος

argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosl@argenx.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Návod k použití

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
efgartigimod alfa
Subkutánní podání

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Před podáním injekce přípravku Vyvgart je třeba si přečíst tento Návod k použití a porozumět mu. Pokud jste Vy nebo Váš pečovatel ochotni podávat přípravek Vyvgart sám/sama, absolvujete školení od svého zdravotnického pracovníka o tom, jak přípravek Vyvgart aplikovat. Zdravotnický pracovník Vám nebo Vašemu pečovateli před prvním použitím přípravku ukáže, jak správně připravit a aplikovat injekci přípravku Vyvgart. Za nezbytné se považuje prokázání správného samostatného podávání pod dohledem zdravotnického pracovníka. Je důležité, abyste se nepokoušeli aplikovat léčivý přípravek, dokud nebudete vyškoleni a Vy nebo Váš pečovatel si nebudete jisti, že rozumíte, jak přípravek Vyvgart používat. Máte-li jakékoli dotazy, zeptejte se zdravotnického pracovníka.

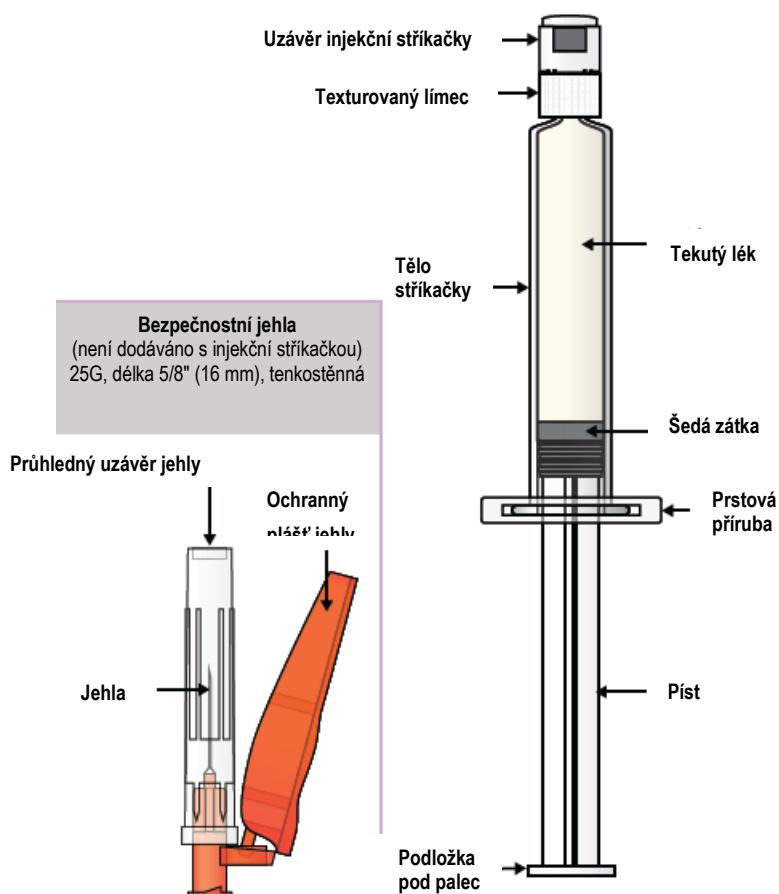
Důležité informace, které potřebujete vědět před podáním injekce přípravku Vyvgart subkutánně (podkožně)

- **Pouze pro subkutánní podání.**
- Předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití a nesmí se používat opakovaně.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud byla při pokojové teplotě déle než 1 měsíc.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud uplynula doba její použitelnosti.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud je prasklá, zlomená, poškozená nebo pokud chybí uzávěr. Tyto poškozené předplněné injekční stříkačky nahlaste a vraťte do lékárny.
- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud je léčivý přípravek zbarvený nebo obsahuje částice. Léčivý přípravek má být čirý až nažloutlý. Mírný zákal je normální.
- Během manipulace předplněnou injekční stříkačku **neprotřepávejte**.

Uchovávání předplněné injekční stříkačky Vyvgart

- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- **Chraňte před mrazem.**
- Neotevřenou předplněnou injekční stříkačku můžete uchovávat v původní krabičce při pokojové teplotě až do 30 °C po jedno období v délce až 1 měsíc po vyjmutí z chladničky. Zlikvidujte ji, nebyla-li do 1 měsíce použita nebo po uplynutí doby použitelnosti, podle toho, co nastane dříve.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Součásti předplněné injekční stříkačky



Shromáždění a kontrola pomůcek

1. Vyjmutí krabičky z chladničky

1.1 Vyjměte krabičku s předplněnou injekční stříkačkou z chladničky.

1.2 Vyjměte 1 předplněnou injekční stříkačku z krabičky a všechny zbývající předplněné injekční stříkačky vložte zpět do chladničky pro pozdější použití.

1.3 Předplněnou injekční stříkačku vyjměte ze zásobníku.

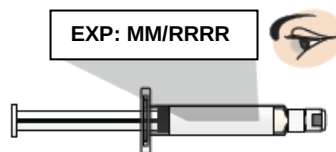
2. Kontrola předplněné injekční stříkačky před použitím

2.1 Na předplněné injekční stříkačce zkontrolujte dobu použitelnosti.

Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud doba použitelnosti uplynula.

2.2 Zkontrolujte stav předplněné stříkačky a jejího uzávěru.

Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud je prasklá, zlomená, poškozená nebo pokud chybí uzávěr.



2.3 Zkontrolujte vzhled léku v předplněné injekční stříkačce. Lék má být čirý až nažloutlý. Mírný zákal je normální.

Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud je léčivý přípravek zbarvený nebo obsahuje částice

Příprava na podání injekce

3. Nechejte předplněnou injekční stříkačku zahřát na pokojovou teplotu

Umístěte předplněnou injekční stříkačku na čistý rovný povrch a nechte ji ležet alespoň 30 minut, aby se zahřála na pokojovou teplotu.



Nepokoušejte se předplněnou injekční stříkačku zahřát žádným jiným způsobem.
Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud byla při pokojové teplotě déle než 1 měsíc.

4. Shromáždění pomůcek a umytí rukou

4.1 Připravte si následující pomůcky, které **nejsou** dodávány s předplněnou injekční stříkačkou.

- Bezpečnostní jehla



- Tampon napuštěný alkoholem



- Nádoba na ostré předměty



- Sterilní gáza a/nebo obvaz (podle potřeby)

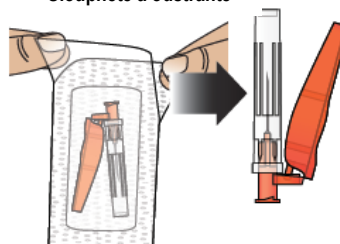


4.2 Umyjte si ruce vodou a mýdlem.

5. Odlomení uzávěru předplněné injekční stříkačky a nasazení jehly

5.1 Opatrně otevřete balení jehly, jehlu vyjměte. Obaly vyhoďte do domácího odpadu.

Sloupněte a odstraňte



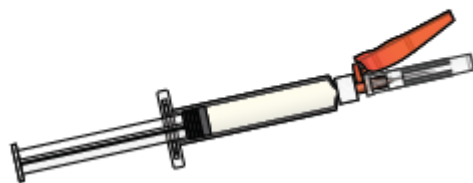
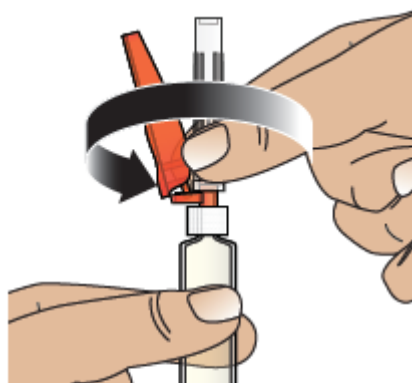
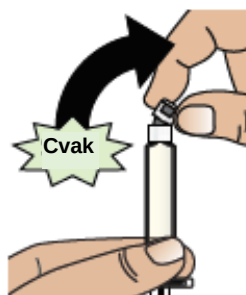
5.2 Ohněte uzávěr předplněné injekční stříkačky na jednu stranu, odlomte jej, a sejměte jej z předplněné injekční stříkačky.

Uzávěr injekční stříkačky vyhoďte do domácího odpadu a předplněnou injekční stříkačku položte na čistý a rovný povrch.

Po odlomení uzávěru předplněné injekční stříkačky se **nedotýkejte** jejího hrotu.

5.3 Držte předplněnou injekční stříkačku v jedné ruce a nasad'te na ni jehlu otáčením (ve směru hodinových ručiček/doprava), dokud neucítíte odpor.

Jehla je nyní připevněna k předplněné injekční stříkačce.



6. Výběr a očištění místa vpichu na břicho

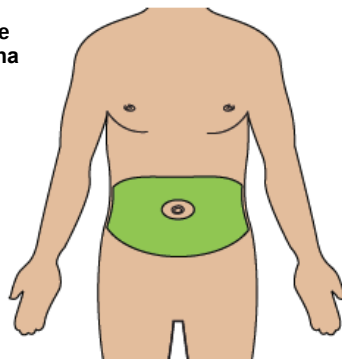
6.1 Vyberte místo vpichu na břicho (oblast břicha) alespoň 5 cm od pupku. Pro každou injekci místo vpichu měňte.

Neaplikujte injekci do kůže, která je podrážděná, zarudlá, pohmožděná, infikovaná nebo zjizvená. **Nepodávejte** injekci do žíly. Předplněná injekční stříkačka je určena pouze pro injekci (pod kůži).

6.2 Vyčistěte zvolené místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem a nechte ho oschnout na vzduchu.

Po očištění místa podání injekce na něj **nefoukejte** ani se ho **nedotýkejte**.

Vyberte místo na břicho



Podání injekce přípravku Vyvgart

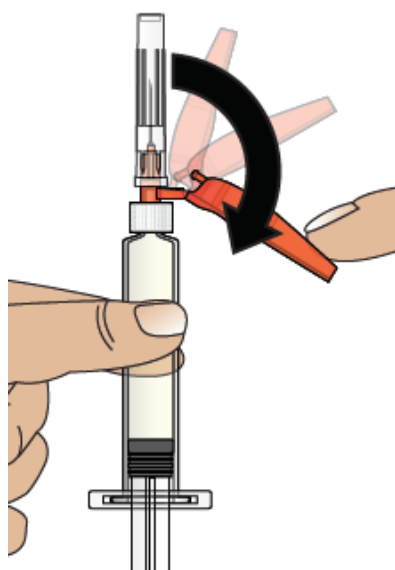
7. Stažení ochranného pláště jehly a odstranění uzávěru jehly

7.1 Stáhněte ochranný plášť jehly.

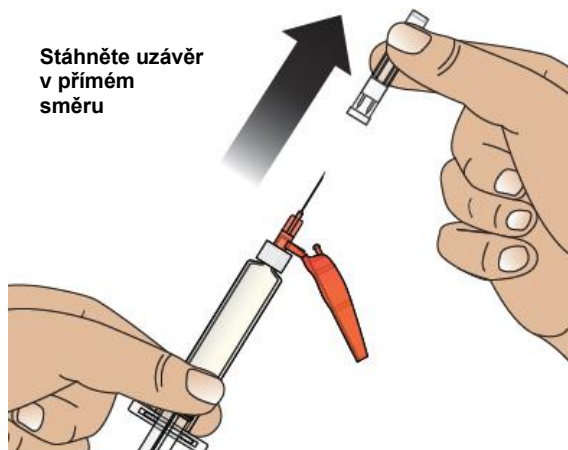
Poznámka: Ochranný plášť jehly se po injekci použije k zakrytí jehly a k ochraně před poraněním jehlou

7.2 Uchopte tělo předplněné injekční stříkačky a přímým tahem sejměte průhledný uzávěr z jehly. Uzávěr jehly vyhod'te do domácího odpadu.

Uzávěr jehly **nenasazujte** zpět.



Stáhněte uzávěr v přímém směru

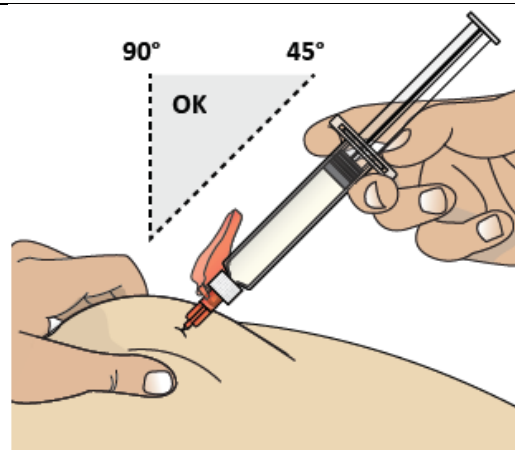


8. Podání injekce

8.1 Vytvořte stisknutím kožní řasu v oblasti očištěného místa pro podání injekce.

Do kožní řasy aplikujte jehlu pod úhlem 45 až 90 stupňů. Potom kůži uvolněte.

Kožní řasu **netiskněte** příliš silně, protože byste tím mohli způsobit modřiny.



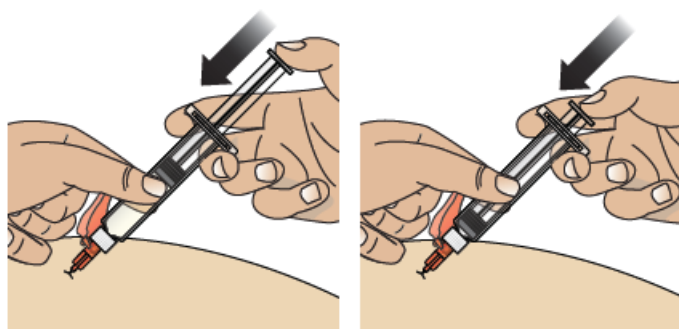
8.2 Pomalu stlačujte píst až na doraz, abyste aplikovali lék. Injekce celého objemu léku bude trvat přibližně 20 až 30 sekund.

Při stlačení ucítíte odpor. V případě nepohodlí aplikujte injekci pomaleji.

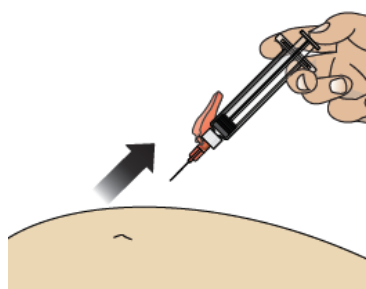
Pokud potřebujete během injekce podávání přerušit nebo změnit úchop, nevadí to.

Nepokoušejte se píst stlačovat rychle silou, protože by se tím stlačování pístu ztížilo.

8.3 Po aplikaci veškerého tekutého léku odstraňte jehlu z kůže jejím vytažením přímým směrem ven, aniž byste změnilí úhel.



Vstříkujte pomalu a rovnoměrně po dobu přibližně 20–30 sekund



Likvidace použité injekční stříkačky

9. Zakrytí jehly a likvidace použité injekční stříkačky

9.1 Ochranný plášť jehly opatrně zatlačte na jehlu, dokud se neusadí na svém místě a jehlu nezakryje.

Díky tomu se předejde poranění hrotem jehly.

Nenasazujte zpět kryt jehly; k zakrytí jehly používejte pouze ochranný plášť jehly.

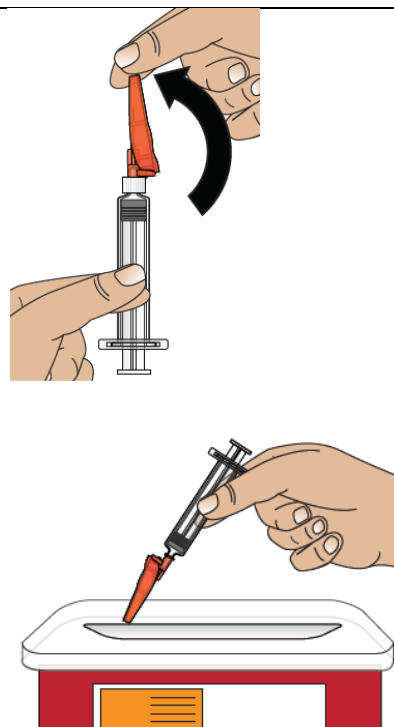
9.2 Ihned po použití vyhoďte použitou injekční stříkačku s nasazenou jehlou do nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte samostatně jehly ani injekční stříkačky do domácího odpadu.

Pokud **nemáte** nádobu na ostré předměty, lze použít nádobu pro domácnost, pokud:

- je vyrobena z odolného plastu;
- ji lze uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí, aniž by se ostré předměty vysypaly ven;
- je vzpřímená a stabilní;
- je odolná proti úniku kapaliny;
- je náležitě označena upozorněním, že uvnitř nádoby je nebezpečný odpad.

Plnou nádobu zlikvidujte podle pokynů svého lékaře, sestry nebo lékárníka.



10. Ošetření místa vpichu

Pokud je v místě vpichu malé množství krve nebo tekutiny, přitlačte na něj gázu, dokud krvácení neustane.

V případě potřeby můžete použít malou náplast.



PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) efgartigimodu alfa dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o nauzei z klinických hodnocení a spontánní hlášení, v některých případech včetně blízké časové souvislosti, považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi efgartigimodem alfa a nauzeou za přinejmenším rozumnou možnost. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku přípravků obsahujících efgartigimod alfa mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se efgartigimodu alfa výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících efgartigimod alfa zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.