

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Vyvgart 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg efgartigimoda alfa (20 mg/ml).

Efgartigimod alfa je Fc fragment dobiven iz ljudskog rekombinantnog imunoglobulina G1 (IgG1), proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

**Jedna bočica sadrži 67,2 mg natrija.**

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bezbojan do blago žut, bistar do blago opalescentan, pH 6,7.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vyvgart je indiciran kao dodatna terapija standardnoj terapiji za liječenje odraslih bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis (gMG) koji su pozitivni na protutijela na acetilkolinске receptore (AChR).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Efgartigimod alfa mora primjenjivati zdravstveni radnik pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s neuromuskularnim poremećajima.

#### Doziranje

Preporučena doza je 10 mg/kg koja se daje kao 1-satna intravenska infuzija koja se primjenjuje jednom tjedno u ciklusima od 4 tjedna. Sljedeće cikluse liječenja potrebno je primjenjivati prema kliničkoj procjeni. Učestalost ciklusa liječenja može varirati ovisno o bolesniku (vidjeti dio 5.1).

U programu kliničkog razvoja, najranije vrijeme za početak sljedećeg ciklusa liječenja bilo je 7 tjedana od početne infuzije prethodnog ciklusa. Nije utvrđena sigurnost započinjanja sljedećih ciklusa prije 7 tjedana od početka prethodnog ciklusa liječenja.

U bolesnika koji teže 120 kg ili više, preporučena doza je 1200 mg (3 bočice) po infuziji (vidjeti dio 6.6).

### *Propuštena doza*

Ako nije moguće dati infuziju u zakazano vrijeme, liječenje se može primijeniti do 3 dana prije ili nakon zakazanog termina. Nakon toga, prvobitni raspored doziranja treba nastaviti dok se ciklus liječenja ne završi. Ako dozu treba odgoditi za više od 3 dana, doza se ne smije primijeniti kako bi se osiguralo da razmak između dvije uzastopne doze bude najmanje 3 dana.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost efgartigimoda alfa u pedijatrijskoj populaciji nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Ovaj lijek se smije primijeniti samo putem intravenske infuzije. Ne smije se primijeniti u obliku brze intravenske ili bolus injekcije. Prije primjene treba ga razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida kako je opisano u dijelu 6.6.

Ovaj lijek treba primijeniti tijekom 1 sata. Prikladno liječenje reakcija povezanih s preosjetljivošću i infuzijom treba biti dostupno prije primjene efgartigimoda alfa. U slučaju reakcija na infuziju, infuziju treba davati sporije, privremeno prekinuti ili potpuno obustaviti (vidjeti dio 4.4).

#### *Primjena*

- Prije primjene vizualno pregledajte otopinu radi moguće prisutnosti čestica.
- Primijenite infuzijom ukupno 125 ml razrijeđenog lijeka tijekom 1 sata uz primjenu filtra od 0,2 µm. Primijenite cijelu količinu otopine. Na kraju isperite cijelu infuzijsku liniju 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida.
- Vyvgart treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja, a infuziju razrijeđene otopine treba završiti unutar 4 sata od razrjeđivanja.
- Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost za vrijeme primjene tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja za vrijeme primjene odgovornost su korisnika. Ne zamrzavati. Ostavite razrijeđeni lijek da dosegne sobnu temperaturu prije primjene. Dovršite infuziju unutar 4 sata nakon vađenja iz hladnjaka. Razrijeđeni lijek ne smije se zagrijavati na bilo koji drugi način osim putem okolnog zraka.
- Ako se pojavi reakcija na infuziju, infuziju je potrebno davati sporije, prekinuti ili obustaviti (vidjeti dio 4.4).
- Drugi lijekovi se ne smiju ubrizgavati u bočne otvore za infuziju ili miješati s lijekom Vyvgart.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Bolesnici klase V na temelju klasifikacije Američke zaklade za miasteniju gravis

Liječenje efgartigimodom alfa bolesnika klase V prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) (tj. miastenična kriza), definirano kao intubacija s mehaničkom ventilacijom ili bez nje, osim u uvjetima rutinske postoperativne skrbi, nije proučavano. Potrebno je razmotriti slijed početka terapije između uspostavljenih terapija za MG krizu i efgartigimoda alfa, te njihove potencijalne interakcije (vidjeti dio 4.5).

#### Infekcije

Budući da efgartigimod alfa uzrokuje prolazno smanjenje razina IgG-a, može se povećati rizik od infekcija (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Najčešće infekcije uočene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava i infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Vyvgart bolesnike je potrebno pratiti zbog kliničkih znakova i simptoma infekcija. U bolesnika s aktivnom infekcijom mora se uzeti u obzir omjer koristi i rizika od nastavka liječenja efgartigimodom alfa ili njegove obustave sve dok se infekcija ne povuče. Ako se pojave ozbiljne infekcije, potrebno je razmotriti odgađanje liječenja efgartigimodom alfa dok se infekcija ne povuče.

#### Reakcije na infuziju i reakcije preosjetljivosti

Može doći do reakcija na infuziju poput osipa ili svrbeža. U kliničkom ispitivanju reakcije na infuziju bile su blage do umjerene i nisu dovele do trajnog prekida liječenja. Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom primjene i 1 sat nakon toga zbog kliničkih znakova i simptoma reakcija na infuziju. Ako dođe do reakcije, ovisno o težini reakcije infuziju treba davati sporije, privremeno prekinuti ili potpuno obustaviti i poduzeti odgovarajuće potporne mjere. Nakon što se reakcija povuče, primjena se može oprezno nastaviti na temelju kliničke procjene.

Slučajevi anafilaktičkih reakcija prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se posumnja na anafilaktičku reakciju, primjena lijeka Vyvgart mora se odmah potpuno obustaviti i mora se započeti s odgovarajućim liječenjem. Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija te ih savjetovati da odmah kontaktiraju svog liječnika ako se pojave.

#### Imunizacije

Sva je cjepiva potrebno primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju.

Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima i odgovor na imunizaciju tim cjepivima tijekom liječenja efgartigimodom alfa nisu poznati. U bolesnika koji se liječe efgartigimodom alfa u pravilu se ne preporučuje cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima nužno, ta je cjepiva potrebno primijeniti najmanje 4 tjedna prije liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze efgartigimoda alfa.

Druga cjepiva se po potrebi mogu primjenjivati u bilo kojem trenutku tijekom liječenja efgartigimodom alfa.

## Imunogenost

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, postojeća protutijela koja se vežu na efgartigimod alfa otkrivena su u 25/165 (15 %) bolesnika s gMG-om. Protutijela na efgartigimod alfa izazvana liječenjem otkrivena su u 17/83 (21 %) bolesnika. U 3 od ovih 17 bolesnika, protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) izazvana liječenjem zadržala su se do kraja ispitivanja. Neutralizirajuća protutijela otkrivena su u 6/83 (7 %) bolesnika liječenih lijekom Vyvgart, uključujući 3 bolesnika s perzistirajućim protutijelima na lijek izazvanim liječenjem. Ponovno liječenje nije uzrokovalo povećanje incidencije ili titra protutijela na efgartigimod alfa.

Nije bilo vidljivog utjecaja protutijela na kliničku djelotvornost ili sigurnost efgartigimoda alfa, niti na farmakokinetičke i farmakodinamičke parametre.

## Terapije imunosupresivnim i antikolinesteraznim lijekovima

Kada se terapija nesteroidnim imunosupresivima, kortikosteroidima i antikolinesterazama smanji ili prekine, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova pogoršanja bolesti.

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži 67,2 mg natrija po bočici, što odgovara 3,4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. Ovaj će se lijek dodatno pripremiti za primjenu pomoću otopine koja sadrži natrij (vidjeti dio 6.6) te je to potrebno uzeti u obzir u odnosu na ukupni bolesnikov dnevni unos natrija iz svih izvora.

### *Polisorbati*

Ovaj lijek sadrži 4,1 mg polisorbata 80 u svakoj bočici, što odgovara 0,2 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Efgartigimod alfa može smanjiti koncentracije lijekova koji se vežu na ljudski neonatalni Fc receptor (FcRn), tj. imunoglobulinskih lijekova, monoklonskih protutijela ili pripravaka protutijela koji sadrže ljudsku Fc domenu IgG podklase. Ako je moguće, preporučuje se odgoda početka liječenja ovim lijekovima na 2 tjedna nakon posljednje doze bilo kojeg ciklusa liječenja lijekom Vyvgart. Kao mjeru opreza, bolesnike koji primaju Vyvgart dok su na liječenju ovim lijekovima potrebno je pomno nadzirati radi željenog odgovora na djelotvornost tih lijekova.

Zamjena plazme, imunoadsorpcija i plazmafereza mogu smanjiti cirkulirajuće razine efgartigimoda alfa.

Sva je cjepiva potrebno primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju.

Potencijalna interakcija s cjepivima proučavana je na nekliničkom modelu koristeći hemocijanin iz morskih puževa (engl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH) kao antigen. Tjedna primjena lijeka u dozi od 100 mg/kg majmunima nije utjecala na imunološki odgovor na imunizaciju KLH-om.

U bolesnika koji se liječe efgartigimodom alfa u pravilu se ne preporučuje cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima nužno, ta je cjepiva potrebno primijeniti najmanje 4 tjedna prije liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze efgartigimoda alfa (vidjeti dio 4.4).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni efgartigimoda alfa tijekom trudnoće. Poznato je da se protutijela, uključujući terapijska monoklonska protutijela, aktivno transportiraju kroz placentu (nakon 30 tjedana gestacije) vezanjem na neonatalni Fc receptor.

Efgartigimod alfa se može prenijeti s majke na fetus u razvoju. Budući da se očekuje da efgartigimod alfa smanji razinu majčinih protutijela, a očekuje se i da inhibira prijenos majčinih protutijela na fetus, predviđa se smanjenje pasivne zaštite novorođenčeta. Stoga treba uzeti u obzir rizike i koristi primjene živih/živih atenuiranih cjepiva namijenjenih dojenčadi izloženoj efgartigimodu alfa *in utero* (vidjeti dio 4.4).

Liječenje trudnica lijekom Vyvgart treba uzeti u obzir samo ako je klinička korist veća od rizika.

### Dojenje

Nema podataka o prisutnosti efgartigimoda alfa u majčinom mlijeku, učincima na dojeno dijete ili učincima na proizvodnju mlijeka. Ispitivanja na životinjama o prijenosu efgartigimoda alfa u mlijeko nisu provedena, te se stoga ne može isključiti njegovo izlučivanje u majčino mlijeko. Poznato je da je majčinski IgG prisutan u majčinom mlijeku. Liječenje dojilja efgartigimodom alfa treba uzeti u obzir samo ako je klinička korist veća od rizika.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku efgartigimoda alfa na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj efgartigimoda alfa na parametre plodnosti muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vyvgart ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava i infekcije mokraćnog sustava (10,7 % odnosno 9,5 %).

### Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka Vyvgart procijenjena je na 167 bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 3.

Nuspojave su navedene u Tablici 1 prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) ili rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Kategorija učestalosti</b>
<b>Infekcije i infestacije*</b>	Infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	Vrlo često
	Infekcije mokraćnog sustava	Često
	Bronhitis	Često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Anafilaktička reakcija <sup>a</sup>	Nepoznato

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina <sup>a</sup>	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija	Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*	Proceduralna glavobolja	Često

\* Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“

<sup>a</sup> Iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja lijeka u promet

## Opis odabranih nuspojava

### Infekcije

Najčešće prijavljene nuspojave bile su infekcije, a najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (10,7 % [n = 9] bolesnika liječenih efgartigimodom alfa i 4,8 % [n = 4] bolesnika liječenih placebom) i infekcije mokraćnog sustava (9,5 % [n = 8] bolesnika liječenih efgartigimodom alfa i 4,8 % [n = 4] bolesnika liječenih placebom). Te infekcije su bile blage do umjerene težine u bolesnika koji su primali efgartigimod alfa (stupanj ≤ 2 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave). Načelno, infekcije koje su nastale tijekom liječenja prijavljene su u 46,4 % (n = 39) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa i u 37,3 % (n = 31) bolesnika liječenih placebom. Medijan vremena od početka liječenja do pojave infekcije bio je 6 tjedana. Incidencija infekcija nije se povećavala s narednim ciklusima liječenja. Trajni ili privremeni prekid liječenja zbog infekcije dogodili su se u manje od 2 % bolesnika.

### Proceduralna glavobolja

Proceduralna glavobolja prijavljena je u 4,8 % bolesnika liječenih efgartigimodom alfa i u 1,2 % bolesnika liječenih placebom. Proceduralna glavobolja prijavljena je kada je procijenjeno da je glavobolja vremenski povezana s intravenskom infuzijom efgartigimoda alfa. Svi slučajevi bili su blagi ili umjereni osim jednog koji je prijavljen kao težak (stupanj 3).

Sve ostale nuspojave bile su blage ili umjerene s izuzetkom jednog slučaja mialgije (stupanj 3).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Nema poznatih specifičnih znakova i simptoma predoziranja efgartigimodom alfa. U slučaju predoziranja ne očekuje se da će se štetni događaji, koji se mogu pojaviti, razlikovati od onih koji se mogu uočiti pri preporučenoj dozi. Bolesnike je potrebno nadzirati radi nuspojava i započeti odgovarajuće simptomatsko i potporno liječenje. Ne postoji specifičan antidot za predoziranje efgartigimodom alfa.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA58

## Mehanizam djelovanja

Efgartigimod alfa je fragment ljudskog protutijela imunoglobulina G1 dizajniran radi povećanja afiniteta prema neonatalnom Fc receptoru (FcRn). Efgartigimod alfa se veže na neonatalni Fc receptor, što rezultira smanjenjem razina cirkulirajućih IgG protutijela uključujući patogena IgG autoprotutijela. Efgartigimod alfa ne utječe na razinu drugih imunoglobulina (IgA, IgD, IgE ili IgM) i ne smanjuje razinu albumina.

IgG autoprotutijela temeljni su uzrok patogeneze MG. Oni slabe neuromišićni prijenos vezanjem na acetilkolinске receptore (AChR), mišićno-specifičnu tirozin kinazu (MuSK) ili protein 4 povezan s receptorom lipoproteina niske gustoće (LRP4).

## Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis, efgartigimod alfa je smanjio razine IgG-a u serumu i razine autoprotutijela acetilkolinских receptora primjenom preporučene doze po preporučenom rasporedu (vidjeti dio 4.2). Maksimalna srednja vrijednost postotka smanjenja ukupnih razina IgG-a u odnosu na početnu vrijednost dosegla je 61 % tjedan dana nakon posljednje infuzije početnog ciklusa liječenja, a povratak na početne razine ostvaren je 9 tjedana nakon posljednje infuzije. Slični učinci su uočeni i za sve podtipove IgG-a. Smanjenje razine autoprotutijela acetilkolinских receptora uslijedilo je nakon sličnog vremenskog perioda s najvećom srednjom vrijednosti postotka smanjenja od 58 % tjedan dana nakon posljednje infuzije, a povratak na početne razine ostvaren je 7 tjedana nakon posljednje infuzije. Slične promjene uočene su tijekom drugog ciklusa ispitivanja.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost efgartigimoda alfa u liječenju odraslih osoba s generaliziranom miastenijom gravis (gMG) proučavana je u 26-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ARGX-113-1704).

U ovom ispitivanju bolesnici su morali zadovoljiti sljedeće glavne kriterije pri probiru:

- Klasa II, III ili IV kliničke klasifikacije Američke zaklade za miasteniju gravis (MGFA);
- Bolesnici s pozitivnim ili negativnim serološkim testovima na protutijela na acetilkolinски receptor;
- Ukupni rezultat na ljestvici svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (engl. *MG-Activities of Daily Living*, MG-ADL)  $\geq 5$ ;
- Primanje stabilnih doza u terapiji miastenije gravis prije probira, koja je uključivala inhibitore acetilkolinesteraze (AChE), steroide ili nesteroidnu imunosupresivnu terapiju (NSIST), bilo u kombinaciji ili samostalno [nesteroidne imunosupresivne terapije su uključivale, ali nisu bile ograničene na azatioprin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat i ciklofosamid];
- Razina IgG-a najmanje 6 g/l.

Bolesnici s generaliziranom miastenijom gravis klase V prema MGFA; bolesnici s dokumentiranim nedostatkom kliničkog odgovora na zamjenu plazme; bolesnici liječeni zamjenom plazme, IVIg-om mjesec dana i monoklonskim protutijelima šest mjeseci prije početka liječenja; i bolesnici s aktivnom (akutnom ili kroničnom) infekcijom hepatitisom B, seropozitivnošću na hepatitis C i dijagnozom AIDS-a, isključeni su iz ispitivanja.

Ukupno 167 bolesnika bilo je uključeno u ispitivanje i randomizirani su na intravensko primanje efgartigimoda alfa (n = 84) ili placebo (n = 83). Karakteristike na početku ispitivanja bile su slične između skupina liječenja, uključujući medijan dobi pri postavljanju dijagnoze [45 (19 - 81) godina], spol [većina su bile žene; 75 % (efgartigimod alfa) naspram 66 % (placebo)], rasu [većina bolesnika bili su bijelci; 84,4 %] i medijan vremena od dijagnoze [8,2 godine (efgartigimod alfa) i 6,9 godina (placebo)].



Većina bolesnika (77 % u svakoj skupini) bila je pozitivna na protutijela na acetilkolinski receptor (engl. *antibodies to AChR*, AChR-Ab), a 23 % bolesnika bilo je negativno na AChR-Ab.

Tijekom ispitivanja, preko 80 % bolesnika u svakoj skupini primalo je AChE inhibitore, preko 70 % u svakoj skupini liječenja primalo je steroide, a približno 60 % u svakoj skupini liječenja primalo je nesteroidnu imunosupresivnu terapiju, u stabilnim dozama. Pri ulasku u ispitivanje, otprilike 30 % bolesnika u svakoj skupini liječenja nije prethodno bilo izloženo nesteroidnoj imunosupresivnoj terapiji.

Medijan ukupnog rezultata na ljestvici svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis bio je 9,0 u obje skupine liječenja, a medijan ukupnog rezultata na kvantitativnoj ljestvici za miasteniju gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) bio je 17 odnosno 16 u skupinama liječenim efgartigimodom alfa i placebo.

Bolesnici su liječeni efgartigimodom alfa intravenski u dozi od 10 mg/kg primijenjenoj jednom tjedno tijekom 4 tjedna i primili su najviše 3 ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.2).

Djelotvornost efgartigimoda alfa mjerena je pomoću ljestvice svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (MG-ADL) koja procjenjuje utjecaj generalizirane miastenije gravis na dnevne funkcije. Ukupni rezultat kreće se od 0 do 24, pri čemu viši rezultati ukazuju na više oštećenja. U ovom ispitivanju, osoba s odgovorom na ljestvici MG-ADL bio je bolesnik sa smanjenjem ukupnog MG-ADL rezultata za  $\geq 2$  boda u usporedbi s rezultatom na početku ciklusa liječenja, tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna, pri čemu se prvo smanjenje dogodilo najkasnije 1 tjedan nakon posljednje infuzije ciklusa.

Djelotvornost efgartigimoda alfa izmjerena je i korištenjem ukupnog rezultata na ljestvici QMG koja predstavlja sustav ocjenjivanja za procjenu mišićne slabosti s ukupnim mogućim rezultatom od 0 do 39, pri čemu viši rezultati ukazuju na teže oštećenje. U ovom ispitivanju, osoba s odgovorom na ljestvici QMG bio je bolesnik sa smanjenjem ukupnog QMG rezultata za  $\geq 3$  boda u usporedbi s rezultatom na početku ciklusa liječenja, tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna, pri čemu se prvo smanjenje dogodilo najkasnije 1 tjedan nakon posljednje infuzije ciklusa.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je usporedba postotka osoba s odgovorom na ljestvici MG-ADL tijekom prvog ciklusa liječenja (C1) između skupina liječenja u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR.

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je usporedba postotka osoba s odgovorom na ljestvici QMG tijekom C1 između obje skupine liječenja u bolesnika seropozitivnih na protutijela na AChR.

**Tablica 2. Broj osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG tijekom 1. ciklusa u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (engl. *modified intent-to-treat*, mITT))**

	Populacija	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vrijednost	Razlika efgartigimod alfa–placebo (95 % CI)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitivni	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropozitivni	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinski receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti;

Logistička regresija stratificirana za status AChR-Ab (ako je primjenjivo), japanski/nejapanski i standard njege, s početnom/im vrijednošću/stima za MG-ADL kao kovarijatom/QMG kao kovarijatima

Egzaktna p-vrijednost (dvostrana)

Analize pokazuju da su tijekom drugog ciklusa liječenja stope odgovora na ljestvici MG-ADL bile slične onima tijekom prvog ciklusa liječenja (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3. Broj osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG tijekom 2. ciklusa u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

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

AChR-Ab = protutijela na acetilholinski receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu.

Istraživački podaci pokazuju da je početak odgovora primijećen unutar 2 tjedna od početne infuzije u 37/44 (84 %) bolesnika liječenih intravenski efgartigimodom alfa, seropozitivnih na protutijela na AChR i s odgovorom na ljestvici MG-ADL.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju najranije moguće vrijeme za početak sljedećeg ciklusa liječenja bilo je 8 tjedana nakon početne infuzije prvog ciklusa liječenja. U ukupnoj populaciji srednja vrijednost vremena do drugog ciklusa liječenja u skupini koja je intravenski primala efgartigimod alfa bilo je 13 tjedana (SD 5,5 tjedana), a medijan vremena bio je 10 tjedana (8 - 26 tjedana) od početne infuzije prvog ciklusa liječenja. U nastavku ispitivanja otvorenog tipa najranije je moguće vrijeme početka sljedećih ciklusa liječenja bilo 7 tjedana.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje, trajanje kliničkog poboljšanja bilo je 5 tjedana u 5/44 (11 %) bolesnika, 6 – 7 tjedana u 14/44 (32 %) bolesnika, 8 – 11 tjedana u 10/44 (23 %) bolesnika i 12 tjedana ili više u 15/44 (34 %) bolesnika.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Distribucija

Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije zdravih ispitanika i bolesnika volumen distribucije iznosi 18 l.

### Biotransformacija

Očekuje se da se efgartigimod alfa razgradi proteolitičkim enzimima u male peptide i aminokiseline.

### Eliminacija

Terminalni poluvijek je 80 do 120 sati (3 do 5 dana). Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije klirens iznosi 0,128 l/h. Molekularna težina efgartigimoda alfa iznosi približno 54 kDa, što je na granici molekula koje se bubrezno filtriraju.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetički profil efgartigimoda alfa linearan je, neovisno o dozi ili vremenu, uz zanemarujuću akumulaciju. Geometrijska srednja vrijednost omjera akumulacije na temelju promatranih vršnih koncentracija iznosila je 1,12.

### Posebne populacije

#### *Dob, spol, rasa i tjelesna težina*

Na farmakokinetiku efgartigimoda alfa nisu utjecale dob (19 – 78 godina), spol i rasa.

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je učinak tjelesne težine na izloženost efgartigimodu alfa bio ograničen pri dozi od 10 mg/kg u bolesnika do 120 kg, kao i u bolesnika od

120 kg i više koji su primali ograničenu dozu od 1200 mg/infuzija. Nije bilo učinka tjelesne težine na stupanj smanjenja razine IgG-a. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju 5 (3 %) bolesnika bilo je teže od 120 kg. Medijan tjelesne težine bolesnika koji su primali efgartigimod alfa tijekom ispitivanja bio je 76,5 kg (min. 49; maks. 229).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Učinak procijenjene brzine glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] markera bubrežne funkcije kao kovarijate u analizi populacijske farmakokinetike pokazao je smanjen klirens što je rezultiralo ograničenim povećanjem izloženosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ne preporučuje se posebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Nema dovoljno podataka o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije bubrega (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teškog oštećenja funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetičke parametre efgartigimoda alfa.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije provedeno posebno ispitivanje farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Učinak markera jetrene funkcije kao kovarijata u analizi populacijske farmakokinetike nije pokazao nikakav utjecaj na farmakokinetiku efgartigimoda alfa.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

U ispitivanjima reprodukcije u štakora i kunića, intravenska primjena efgartigimoda alfa nije rezultirala štetnim učincima na plodnost i trudnoću niti su opaženi teratogeni učinci do razina doza koje odgovaraju 11 puta (štakori) i 56 puta (kunići) većoj izloženosti (AUC) od one pri maksimalnoj preporučenoj terapijskoj dozi.

#### Karcinogenost i genotoksičnost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu karcinogenog i genotoksičnog potencijala efgartigimoda alfa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
Natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
Natrijev klorid  
Argininklorid  
Polisorbat 80 (E433)  
Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost za vrijeme primjene tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja za vrijeme primjene odgovornost su korisnika.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna doza koncentrata u staklenim bočicama (tipa I) od 20 ml s gumenim čepom (butilni, silikonizirani), aluminijskim prstenom i polipropilenskim flip-off zatvaračem.

Veličina pakiranja je 1 bočica.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina efgartigimoda alfa razrijeđena 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida može se primijeniti pomoću polietilenske (PE), poli(vinilkloridne) (PVC), etilenvinilacetatne (EVA) vrećice i vrećice od etilenskog/polipropilenskog kopolimera (vrećice od poliolefina), kao i s PE, PVC i infuzijskim linijama od poliuretana/polipropilena, zajedno s poliuretanskim (PUR) ili PVC filtrima s poli(etersulfonskim) (PES) ili poli(vinilidenfluoridnim) (PVDF) membranama.

Pomoću formule u donjoj tablici izračunajte sljedeće:

- Potrebna doza lijeka Vyvgart na temelju tjelesne težine bolesnika u preporučenoj dozi od 10 mg/kg. Za bolesnike tjelesne težine preko 120 kg za izračunavanje doze koristite tjelesnu težinu od 120 kg. Maksimalna ukupna doza po infuziji iznosi 1200 mg. Svaka bočica sadrži 400 mg efgartigimoda alfa u koncentraciji od 20 mg/ml.
- Potreban broj bočica.
- Volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida. Ukupni volumen razrijeđenog lijeka iznosi 125 ml.

**Tablica 4. Formula**

Korak 1 – Izračunajte dozu (mg)	10 mg/kg x težina (kg)
Korak 2 – Izračunajte volumen koncentrata (ml)	doza (mg) ÷ 20 mg/ml
Korak 3 – Izračunajte broj bočica	volumen koncentrata (ml) ÷ 20 ml
Korak 4 – Izračunajte volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida (ml)	125 ml – volumen koncentrata (ml)

#### *Razrjeđivanje*

- Vizualno provjerite je li sadržaj bočice bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago žut i bez krutih čestica. Ako se uoče vidljive čestice i/ili tekućina u bočici promijeni boju, bočica se ne smije koristiti. Nemojte tresti bočice.
- Koristeći aseptičku tehniku tijekom pripreme razrijeđene otopine:
  - Lagano povucite potrebnu količinu lijeka Vyvgart iz odgovarajućeg broja bočica sterilnom štrcaljkom i iglom (vidjeti Tablicu 4). Odbacite sav neiskorišteni dio iz bočica.
  - Prenesite izračunatu dozu lijeka u vrećicu za infuziju.

- Povučenu količinu lijeka razrijedite dodavanjem izračunate količine 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida kako bi se dobio ukupni volumen od 125 ml.
- Lagano okrenite vrećicu za infuziju u kojoj se nalazi razrijeđeni lijek **bez protresanja** kako biste osigurali temeljito miješanje lijeka i otopine za razrjeđivanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1674/001

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. kolovoza 2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1000 mg efgartigimoda alfa u 5,6 ml (180 mg/ml).

Efgartigimod alfa je Fc fragment dobiven iz ljudskog rekombinantnog imunoglobulina G1 (IgG1), proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Žućkasta, bistra do opalescentna, pH 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vyvgart je indiciran kao dodatna terapija standardnoj terapiji za liječenje odraslih bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis (gMG) koji su pozitivni na protutijela na acetilkolinске receptore (AChR).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s neuromuskularnim poremećajima i kasnije biti pod njegovim nadzorom. Prvi ciklus liječenja i prvu primjenu drugog ciklusa liječenja mora provoditi zdravstveni radnik ili biti pod njegovim nadzorom. Sljedeće liječenje treba provoditi zdravstveni radnik, ili ga može provesti bolesnik ili njegovatelj kod kuće nakon odgovarajuće obuke o tehnici davanja supkutane injekcije.

#### Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg koja se daje kao supkutana injekcija jednom tjedno u ciklusima od 4 tjedna. Sljedeće cikluse liječenja treba primjenjivati prema kliničkoj procjeni. Učestalost ciklusa liječenja može varirati ovisno o bolesniku (vidjeti dio 5.1).

U programu kliničkog razvoja, najranije vrijeme za početak sljedećeg ciklusa liječenja bilo je 7 tjedana od početne infuzije prethodnog ciklusa. Nije utvrđena sigurnost započinjanja sljedećih ciklusa prije 7 tjedana od početka prethodnog ciklusa liječenja.

Za bolesnike koji trenutno intravenski primaju efgartigimod alfa, otopina za supkutanu injekciju može se koristiti kao zamjena. Preporučuje se mijenjati formulacije na početku novog ciklusa liječenja. Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika koji su mijenjali formulacije tijekom istog ciklusa.

### *Propuštena doza*

Ako nije moguće dati injekciju u zakazano vrijeme, liječenje se može primijeniti do 3 dana prije ili nakon zakazanog termina. Nakon toga, prvobitni raspored doziranja treba nastaviti dok se ciklus liječenja ne završi. Ako dozu treba odgoditi za više od 3 dana, doza se ne smije primijeniti kako bi se osiguralo da razmak između dvije uzastopne doze bude najmanje 3 dana.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost efgartigimoda alfa u pedijatrijskoj populaciji nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Ovaj lijek se smije primijeniti samo putem supkutane injekcije. Ne smije se primijeniti intravenski.

Nakon što izvadite bočicu iz hladnjaka, pričekajte najmanje 15 minuta prije ubrizgavanja kako bi otopina dosegla sobnu temperaturu. Primijenite aseptičnu tehniku pri pripremi i davanju otopine lijeka. Nemojte tresti bočicu.

Otopina za injekciju može se primjenjivati uporabom polipropilenske štrcaljke, igala za prijenos od nehrđajućeg čelika i seta za infuziju s krilcima od polivinil klorida, s maksimalnim početnim volumenom od 0,4 ml.

- Izvucite cijeli sadržaj otopine efgartigimoda alfa iz bočice pomoću igle za prijenos.
- Zamijenite iglu na štrcaljki sa setom za infuziju s krilcima.
- Prije primjene volumen štrcaljke potrebno je prilagoditi na 5,6 ml.

Tijekom primjene prvog ciklusa liječenja i prve primjene drugog ciklusa liječenja efgartigimodom alfa, treba biti dostupno odgovarajuće liječenje reakcija povezanih s ubrizgavanjem i preosjetljivošću (vidjeti dio 4.4). Preporučena mjesta ubrizgavanja (abdomen) potrebno je mijenjati i injekcije se nikada ne smiju davati u madeže, ožiljke ili područja osjetljive, crvene ili tvrde kože ili kože koja ima modrice. Volumen od 5,6 ml potrebno je ubrizgavati 30 do 90 sekundi. Ubrizgavanje se može usporiti ako bolesnik osjeća nelagodu.

Prva samostalna primjena obavezno se mora provesti pod nadzorom zdravstvenog radnika. Nakon odgovarajuće obuke o tehnici davanja supkutane injekcije, bolesnici ili njegovatelji mogu ubrizgati lijek kod kuće ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno. Bolesnike ili njegovatelje potrebno je uputiti kako da daju injekciju lijeka Vyvgart prema uputama navedenima u uputi o lijeku. Detaljne upute za primjenu lijeka potražite u uputama za uporabu u uputi o lijeku.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Bolesnici klase V na temelju klasifikacije Američke zaklade za miasteniju gravis

Liječenje efgartigimodom alfa bolesnika klase V prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) (tj. miastenična kriza), definirano kao intubacija s mehaničkom ventilacijom ili bez nje, osim u uvjetima rutinske postoperativne skrbi, nije proučavano. Potrebno je razmotriti slijed početka terapije između uspostavljenih terapija za MG krizu i efgartigimoda alfa, te njihove potencijalne interakcije (vidjeti dio 4.5).

#### Infekcije

Budući da efgartigimod alfa uzrokuje prolazno smanjenje razina IgG-a, može se povećati rizik od infekcija (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Najčešće infekcije uočene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava i infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Vyvgart bolesnike je potrebno pratiti zbog kliničkih znakova i simptoma infekcija. U bolesnika s aktivnom infekcijom mora se uzeti u obzir omjer koristi i rizika od nastavka liječenja efgartigimodom alfa ili njegove obustave sve dok se infekcija ne povuče. Ako se pojave ozbiljne infekcije, potrebno je razmotriti odgađanje liječenja efgartigimodom alfa dok se infekcija ne povuče.

#### Reakcije na injekciju i reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije na injekciju poput osipa ili svrbeža (vidjeti dio 4.8). Bile su blage do umjerene i nisu dovele do trajnog prekida liječenja. Slučajevi anafilaktičkih reakcija na intravensku primjenu efgartigimoda alfa prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet. Prvi ciklus liječenja i prva primjena drugog ciklusa liječenja mora se provoditi pod nadzorom zdravstvenog radnika. Bolesnike je potrebno nadzirati 30 minuta nakon primjene zbog kliničkih znakova i simptoma reakcija na injekciju. Ako dođe do reakcije i ovisno o težini reakcije, treba započeti primjenu potpornih mjera. Sljedeće davanje injekcije može se oprezno provesti na temelju kliničke procjene. Ako se posumnja na anafilaktičku reakciju, primjena lijeka Vyvgart mora se odmah potpuno obustaviti i mora se započeti s odgovarajućim liječenjem. Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija te ih savjetovati da odmah kontaktiraju svog zdravstvenog radnika ako se pojave.

#### Imunizacije

Sva je cjepiva potrebno primijeniti u skladu sa smjericama za imunizaciju.

Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima i odgovor na imunizaciju tim cjepivima tijekom liječenja efgartigimodom alfa nisu poznati. U bolesnika koji se liječe efgartigimodom alfa u pravilu se ne preporučuje cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima nužno, ta je cjepiva potrebno primijeniti najmanje 4 tjedna prije liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze efgartigimoda alfa.

Druga cjepiva se po potrebi mogu primjenjivati u bilo kojem trenutku tijekom liječenja efgartigimodom alfa.



## Imunogenost

U aktivno kontroliranom ispitivanju ARGX-113-2001, postojeća protutijela koja se vežu na efgartigimod alfa otkrivena su u 12/110 (11 %) bolesnika s gMG-om. Protutijela na efgartigimod alfa otkrivena su u 19/55 (35 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa supkutanom injekcijom u usporedbi s 11/55 (20 %) bolesnika liječenih intravenskom formulacijom. Neutralizirajuća protutijela otkrivena su u 2 (4 %) bolesnika liječena efgartigimodom alfa supkutanom injekcijom i 2 (4 %) bolesnika liječena efgartigimodom alfa intravenski.

Utjecaj protutijela na kliničku djelotvornost ili sigurnost efgartigimoda alfa, farmakokinetiku i farmakodinamiku ne može se procijeniti s obzirom na nisku incidenciju neutralizirajućih protutijela.

## Terapije imunosupresivnim i antikolinesteraznim lijekovima

Kada se terapija nesteroidnim imunosupresivima, kortikosteroidima i antikolinesterazama smanji ili prekine, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova pogoršanja bolesti.

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

### *Polisorbati*

Ovaj lijek sadrži 2,7 mg polisorbata 20 u svakoj bočici, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Efgartigimod alfa može smanjiti koncentracije lijekova koji se vežu na ljudski neonatalni Fc receptor (FcRn), tj. imunoglobulinskih lijekova, monoklonskih protutijela ili pripravaka protutijela koji sadrže ljudsku Fc domenu IgG podklase. Ako je moguće, preporučuje se odgoda početka liječenja ovim lijekovima na 2 tjedna nakon posljednje doze bilo kojeg ciklusa liječenja lijekom Vyvgart. Kao mjeru opreza, bolesnike koji primaju Vyvgart dok su na liječenju ovim lijekovima potrebno je pomno nadzirati radi željenog odgovora na djelotvornost tih lijekova.

Zamjena plazme, imunoadsorpcija i plazmafereza mogu smanjiti cirkulirajuće razine efgartigimoda alfa.

Sva je cjepiva potrebno primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju.

Potencijalna interakcija s cjepivima proučavana je na nekliničkom modelu koristeći hemocijanin iz morskih puževa (engl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH) kao antigen. Tjedna primjena lijeka u dozi od 100 mg/kg majmunima nije utjecala na imunološki odgovor na imunizaciju KLH-om.

U bolesnika koji se liječe efgartigimodom alfa u pravilu se ne preporučuje cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima nužno, ta je cjepiva potrebno primijeniti najmanje 4 tjedna prije liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze efgartigimoda alfa (vidjeti dio 4.4).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni efgartigimoda alfa tijekom trudnoće. Poznato je da se protutijela, uključujući terapijska monoklonska protutijela, aktivno transportiraju kroz placentu (nakon 30 tjedana gestacije) vezanjem na neonatalni Fc receptor.

Efgartigimod alfa se može prenijeti s majke na fetus u razvoju. Budući da se očekuje da efgartigimod alfa smanji razinu majčinih protutijela, a očekuje se i da inhibira prijenos majčinih protutijela na fetus, predviđa se smanjenje pasivne zaštite novorođenčeta. Stoga treba uzeti u obzir rizike i koristi primjene živih/živih atenuiranih cjepiva namijenjenih dojenčadi izloženoj efgartigimodu alfa *in utero* (vidjeti dio 4.4).

Liječenje trudnica lijekom Vyvgart treba uzeti u obzir samo ako je klinička korist veća od rizika.

#### Dojenje

Nema podataka o prisutnosti efgartigimoda alfa u majčinom mlijeku, učincima na dojeno dijete ili učincima na proizvodnju mlijeka. Ispitivanja na životinjama o prijenosu efgartigimoda alfa u mlijeko nisu provedena, te se stoga ne može isključiti njegovo izlučivanje u majčino mlijeko. Poznato je da je majčinski IgG prisutan u majčinom mlijeku. Liječenje dojilja efgartigimodom alfa treba uzeti u obzir samo ako je klinička korist veća od rizika.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku efgartigimoda alfa na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj efgartigimoda alfa na parametre plodnosti muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vyvgart ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave bile su reakcije na mjestu ubrizgavanja (33 %), infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (10,7 %) i infekcije mokraćnog sustava (9,5 %).

Cjelokupni sigurnosni profil lijeka Vyvgart koji se primjenjuje supkutanom injekcijom bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom intravenske formulacije.

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u kliničkim ispitivanjima i na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Ove su reakcije prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Kategorija učestalosti</b>
<b>Infekcije i infestacije*</b>	Infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	Vrlo često
	Infekcije mokraćnog sustava	Često
	Bronhitis	Često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Anafilaktička reakcija <sup>a</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina <sup>b</sup>	Često
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Mialgija	Često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*</b>	Reakcije na mjestu ubrizgavanja <sup>c, d</sup>	Vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*	Proceduralna glavobolja <sup>e</sup>	Često

\* Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava”

<sup>a</sup> Iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja lijeka u promet kod intravenskog puta primjene

<sup>b</sup> Iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>c</sup> Samo kod supkutane primjene.

<sup>d</sup> (npr. osip, eritem, svrbež, bol na mjestu ubrizgavanja)

<sup>e</sup> Samo kod intravenske primjene.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije na mjestu ubrizgavanja*

U objedinjenom skupu podataka iz dva klinička ispitivanja supkutane primjene efgartigimoda alfa (n = 168), sve reakcije na mjestu ubrizgavanja bile su blage do umjerene težine i nisu dovele do prekida liječenja. 44,0 % (n = 74) bolesnika doživjelo je reakciju na mjestu ubrizgavanja. Reakcije na mjestu ubrizgavanja pojavile su se u roku od 24 sata nakon primjene u 78,4 % (58/74) bolesnika i povukle su se bez liječenja u 85,1 % (63/74) bolesnika. Incidencija reakcija na mjestu ubrizgavanja bila je najveća u prvom ciklusu liječenja, prijavljena u 36,3 % (61/168) bolesnika tijekom prvog ciklusa liječenja i smanjena na 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) i 12,5 % (10/80) bolesnika u drugom, trećem i četvrtom ciklusu liječenja.

#### *Infekcije*

U placebom kontroliranom ispitivanju ARGX-113-1704 s efgartigimodom alfa primijenjenim intravenski, najčešće prijavljene nuspojave bile su infekcije, a najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (10,7 % [n = 9] bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i 4,8 % [n = 4] bolesnika liječenih placebom) i infekcije mokraćnog sustava (9,5 % [n = 8] bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i 4,8 % [n = 4] bolesnika liječenih placebom). Te infekcije su bile blage do umjerene težine u bolesnika koji su primali efgartigimod alfa intravenski (stupanj ≤ 2 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave). Načelno, infekcije koje su nastale tijekom liječenja prijavljene su u 46,4 % (n = 39) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i u 37,3 % (n = 31) bolesnika liječenih placebom. Medijan vremena od početka liječenja do pojave infekcije bio je 6 tjedana. Incidencija infekcija nije se povećavala s narednim ciklusima liječenja. Trajni ili privremeni prekid liječenja zbog infekcije dogodili su se u manje od 2 % bolesnika.

#### *Proceduralna glavobolja*

Proceduralna glavobolja prijavljena je u 4,8 % bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i u 1,2 % bolesnika liječenih placebom. Proceduralna glavobolja prijavljena je kada je procijenjeno da je glavobolja vremenski povezana s intravenskom infuzijom efgartigimoda alfa. Svi slučajevi bili su blagi ili umjereni osim jednog koji je prijavljen kao težak (stupanj 3).

Sve ostale nuspojave bile su blage ili umjerene s izuzetkom jednog slučaja mialgije (stupanj 3).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Nema poznatih specifičnih znakova i simptoma predoziranja efgartigimodom alfa. U slučaju predoziranja ne očekuje se da će se štetni događaji, koji se mogu pojaviti, razlikovati od onih koji se mogu uočiti pri preporučenoj dozi. Bolesnike je potrebno nadzirati radi nuspojava i započeti odgovarajuće simptomatsko i potporno liječenje. Ne postoji specifičan antidot za predoziranje efgartigimodom alfa.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA58

#### Mehanizam djelovanja

Efgartigimod alfa je fragment ljudskog protutijela imunoglobulina G1 dizajniran radi povećanja afiniteta prema neonatalnom Fc receptoru (FcRn). Efgartigimod alfa se veže na neonatalni Fc receptor, što rezultira smanjenjem razina cirkulirajućih IgG protutijela uključujući patogena IgG autoprotutijela. Efgartigimod alfa ne utječe na razinu drugih imunoglobulina (IgA, IgD, IgE ili IgM) i ne smanjuje razinu albumina.

IgG autoprotutijela temeljni su uzrok patogeneze MG. Oni slabe neuromišićni prijenos vezanjem na acetilkolinске receptore (AChR), mišićno-specifičnu tirozin kinazu (MuSK) ili protein 4 povezan s receptorom lipoproteina niske gustoće (LRP4).

#### Farmakodinamički učinci

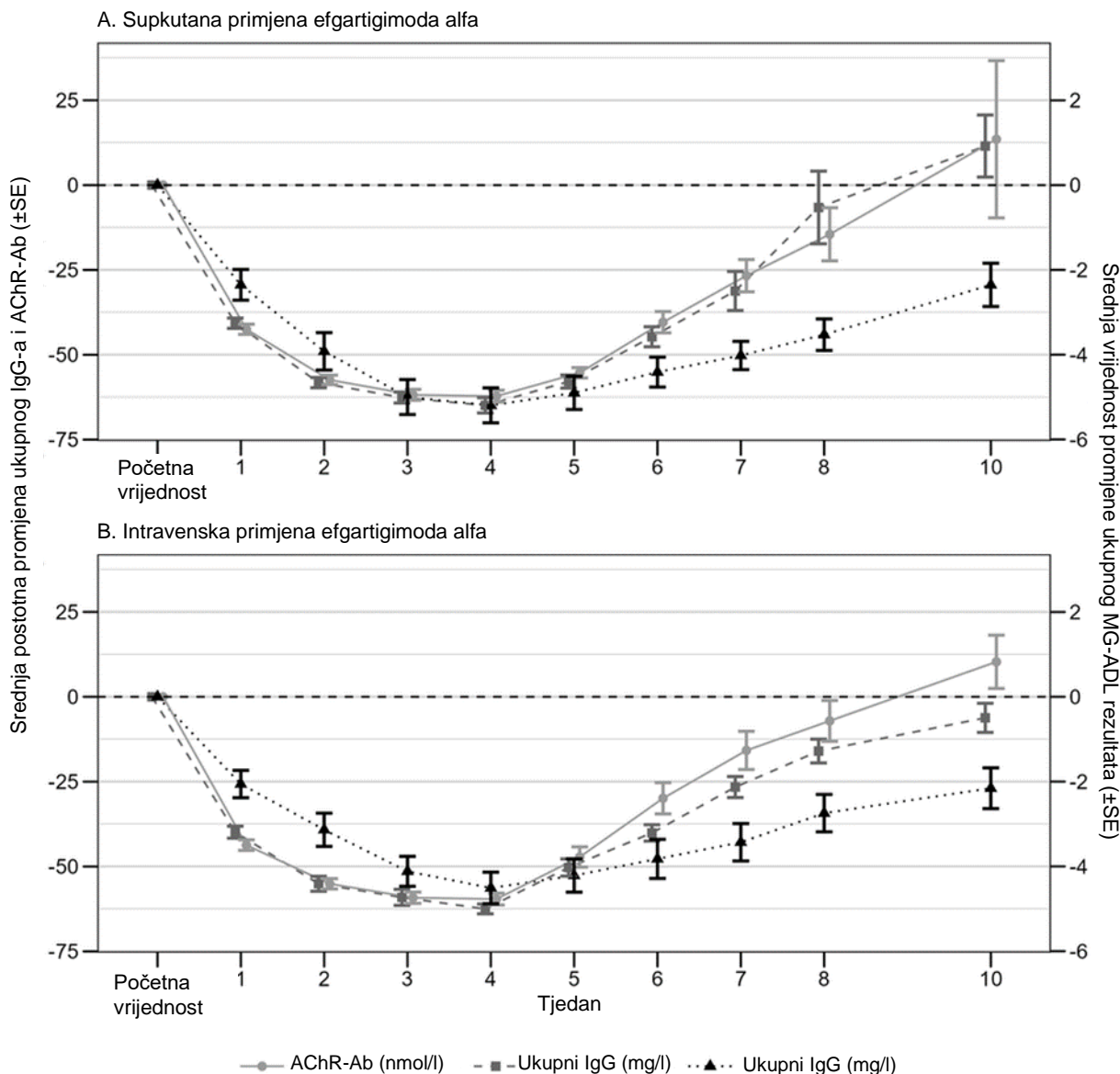
##### *Intravenska formulacija*

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju ARGX-113-1704 u bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis, 10 mg/kg efgartigimoda alfa primijenjeno jedanput tjedno u 4 tjedna smanjilo je razine IgG-a u serumu i razine autoprotutijela acetilkolinških receptora (AChR-Ab). Maksimalna srednja vrijednost postotka smanjenja ukupnih razina IgG-a u odnosu na početnu vrijednost dosegla je 61 % tjedan dana nakon posljednje infuzije početnog ciklusa liječenja, a povratak na početne razine ostvaren je 9 tjedana nakon posljednje infuzije. Slični učinci su uočeni i za sve podtipove IgG-a. Smanjenje razine receptora AChR-Ab uslijedilo je nakon sličnog vremenskog perioda s najvećom srednjom vrijednosti postotka smanjenja od 58 % tjedan dana nakon posljednje infuzije, a povratak na početne razine ostvaren je 7 tjedana nakon posljednje infuzije. Slične promjene uočene su tijekom drugog ciklusa ispitivanja.

##### *Supkutana formulacija*

Smanjenje razina receptora AChR-Ab pratilo je usporediv vremenski tijek kao i razine ukupnog IgG-a i bilo je slično između skupine koja je supkutano primala efgartigimod alfa i skupine koja ga je primala intravenski. Maksimalna srednja vrijednost postotka smanjenja razina receptora AChR-Ab od 62,2 % i 59,6 % uočen je tjedan dana nakon posljednje primjene u skupini koja je efgartigimod alfa primala supkutano odnosno intravenski. I za skupinu koja je efgartigimod alfa primala supkutano i za skupinu koja ga je primala intravenski, smanjenje ukupnih razina IgG-a i receptora AChR-Ab bilo je povezano s kliničkim odgovorom što je izmjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata prema ljestvici MG-ADL (vidi sliku 1).

**Slika 1. Odnos između ukupnog IgG-a i receptora AChR-Ab i ukupnog rezultata prema ljestvici MG-ADL u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR liječenoj efgartigimodom alfa supkutano primjenom (1A) i efgartigimodom alfa intravenski (1B) (ispitivanje ARGX-113-2001)**



### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Intravenska formulacija*

Djelotvornost efgartigimoda alfa u liječenju odraslih osoba s generaliziranom miastenijom gravis (gMG) proučavana je u 26-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ARGX-113-1704).

U ovom ispitivanju bolesnici su morali zadovoljiti sljedeće glavne kriterije pri probiru:

- Klasa II, III ili IV kliničke klasifikacije Američke zaklade za miasteniju gravis (MGFA);
- Bolesnici s pozitivnim ili negativnim serološkim testovima na protutijela na acetilkolinski receptor;
- Ukupni rezultat na ljestvici svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (engl. *MG-Activities of Daily Living*, MG-ADL)  $\geq 5$ ;

- Primanje stabilnih doza u terapiji miastenije gravis prije probira, koja je uključivala inhibitore acetilkolinesteraze (AChE), steroide ili nesteroidnu imunosupresivnu terapiju (NSIST), bilo u kombinaciji ili samostalno [nesteroidne imunosupresivne terapije su uključivale, ali nisu bile ograničene na azatioprin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat i ciklofosfamid];
- Razina IgG-a najmanje 6 g/l.

Bolesnici s generaliziranom miastenijom gravis klase V prema MGFA; bolesnici s dokumentiranim nedostatkom kliničkog odgovora na zamjenu plazme; bolesnici liječeni zamjenom plazme, IVIg-om mjesec dana i monoklonskim protutijelima šest mjeseci prije početka liječenja; i bolesnici s aktivnom (akutnom ili kroničnom) infekcijom hepatitisom B, seropozitivnošću na hepatitis C i dijagnozom AIDS-a, isključeni su iz ispitivanja.

Ukupno 167 bolesnika bilo je uključeno u ispitivanje i randomizirani su na intravensko primanje efgartigimoda alfa (n = 84) ili placebo (n = 83). Karakteristike na početku ispitivanja bile su slične između skupina liječenja, uključujući medijan dobi pri postavljanju dijagnoze [45 (19 - 81) godina], spol [većina su bile žene; 75 % (efgartigimod alfa) naspram 66 % (placebo)], rasu [većina bolesnika bili su bijelci; 84,4 %] i medijan vremena od dijagnoze [8,2 godine (efgartigimod alfa) i 6,9 godina (placebo)].

Većina bolesnika (77 % u svakoj skupini) bila je pozitivna na protutijela na acetilkolinški receptor (engl. *antibodies to AChR*, AChR-Ab), a 23 % bolesnika bilo je negativno na AChR-Ab.

Tijekom ispitivanja, preko 80 % bolesnika u svakoj skupini primalo je AChE inhibitore, preko 70 % u svakoj skupini liječenja primalo je steroide, a približno 60 % u svakoj skupini liječenja primalo je nesteroidnu imunosupresivnu terapiju, u stabilnim dozama. Pri ulasku u ispitivanje, otprilike 30 % bolesnika u svakoj skupini liječenja nije prethodno bilo izloženo nesteroidnoj imunosupresivnoj terapiji.

Medijan ukupnog rezultata na ljestvici svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis bio je 9,0 u obje skupine liječenja, a medijan ukupnog rezultata na kvantitativnoj ljestvici za miasteniju gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) bio je 17 odnosno 16 u skupinama liječenim efgartigimodom alfa i placebo.

Bolesnici su liječeni efgartigimodom alfa od 10 mg/kg intravenskom primjenom jedanput tjedno u 4 tjedna i primili su najviše 3 ciklusa liječenja.

Djelotvornost efgartigimoda alfa mjerena je pomoću ljestvice svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (MG-ADL) koja procjenjuje utjecaj generalizirane miastenije gravis na dnevne funkcije. Ukupni rezultat kreće se od 0 do 24, pri čemu viši rezultati ukazuju na više oštećenja. U ovom ispitivanju, osoba s odgovorom na ljestvici MG-ADL bio je bolesnik sa smanjenjem ukupnog MG-ADL rezultata za  $\geq 2$  boda u usporedbi s rezultatom na početku ciklusa liječenja, tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna, pri čemu se prvo smanjenje dogodilo najkasnije 1 tjedan nakon posljednje infuzije ciklusa.

Djelotvornost efgartigimoda alfa izmjerena je i korištenjem ukupnog rezultata na ljestvici QMG koja predstavlja sustav ocjenjivanja za procjenu mišićne slabosti s ukupnim mogućim rezultatom od 0 do 39, pri čemu viši rezultati ukazuju na teže oštećenje. U ovom ispitivanju, osoba s odgovorom na ljestvici QMG bio je bolesnik sa smanjenjem ukupnog QMG rezultata za  $\geq 3$  boda u usporedbi s rezultatom na početku ciklusa liječenja, tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna, pri čemu se prvo smanjenje dogodilo najkasnije 1 tjedan nakon posljednje infuzije ciklusa.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je usporedba postotka osoba s odgovorom na ljestvici MG-ADL tijekom prvog ciklusa liječenja (C1) između skupina liječenja u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR.

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je usporedba postotka osoba s odgovorom na ljestvici QMG tijekom C1 između obje skupine liječenja u bolesnika seropozitivnih na protutijela na AChR.

**Tablica 2. Broj osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG tijekom 1. ciklusa u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (engl. *modified intent-to-treat*, mITT))**

	Populacija	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vrijednost	Razlika efgartigimod alfa- placebo (95 % CI)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitivni	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropozitivni	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinški receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti;

Logistička regresija stratificirana za status AChR-Ab (ako je primjenjivo), japanski/nejapanski i standard njege, s početnom/im vrijednošću/stima za MG-ADL kao kovarijatom/QMG kao kovarijatom

Egzaktna p-vrijednost (dvostrana)

Analize pokazuju da su tijekom drugog ciklusa liječenja stope odgovora na ljestvici MG-ADL bile slične onima tijekom prvog ciklusa liječenja (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3. Broj osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG tijekom 2. ciklusa u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

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

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinški receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu.

Istraživački podaci pokazuju da je početak odgovora primijećen unutar 2 tjedna od početne infuzije u 37/44 (84 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski, seropozitivnih na protutijela na AChR i s odgovorom na ljestvici MG-ADL.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ARGX-113-1704) najranije moguće vrijeme za početak sljedećeg ciklusa liječenja bilo je 8 tjedana nakon početne infuzije prvog ciklusa liječenja. U ukupnoj populaciji srednja vrijednost vremena do drugog ciklusa liječenja u skupini koja je primala efgartigimod alfa intravenski bilo je 13 tjedana (SD 5,5 tjedana), a medijan vremena bio je 10 tjedana (8 - 26 tjedana) od početne infuzije prvog ciklusa liječenja. U nastavku ispitivanja otvorenog tipa (ARGX-113-1705) najranije je moguće vrijeme početka sljedećih ciklusa liječenja bilo 7 tjedana.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje, trajanje kliničkog poboljšanja bilo je 5 tjedana u 5/44 (11 %) bolesnika, 6 - 7 tjedana u 14/44 (32 %) bolesnika, 8 - 11 tjedana u 10/44 (23 %) bolesnika i 12 tjedana ili više u 15/44 (34 %) bolesnika.

#### *Supkutana formulacija*

Provedeno je 10-tjedno, randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama (ARGX-113-2001) u odraslih bolesnika s gMG-om kako bi se procijenila neinferiornost farmakodinamičkog učinka efgartigimoda alfa primijenjenog supkutanom injekcijom u usporedbi s efgartigimodom alfa primijenjenog intravenski. Glavni kriteriji za uključivanje i isključivanje bili su isti kao u ispitivanju ARGX-113-1704.

Randomizirano je ukupno 110 bolesnika koji su primili jedan ciklus primjene lijeka jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, ili supkutano 1000 mg (n = 55) efgartigimoda alfa ili intravenski 10 mg/kg (n = 55) efgartigimoda alfa. Većina bolesnika bila je pozitivna na protutijela na receptor AChR (AChR-Ab): 45 bolesnika (82 %) u skupini koja je primala efgartigimod alfa supkutano i 46 bolesnika (84 %) u skupini koja je efgartigimod alfa primala intravenski. Svi su bolesnici primali stabilne doze u terapiji miastenije gravis prije probira, koja je uključivala inhibitore acetilkolinesteraze (AChE), steroide ili nesteroidnu imunosupresivnu terapiju (NSIST), bilo u kombinaciji ili samostalno.

Karakteristike početnih vrijednosti bile su slične između skupina liječenja.

Tijekom ispitivanja preko 80 % bolesnika u svakoj skupini primalo je inhibitore AChE-a, preko 60 % bolesnika u svakoj skupini primalo je steroide, a oko 40 % u svakoj skupini liječenja primalo je NSIST u stabilnim dozama. Pri ulasku u ispitivanje približno 56 % bolesnika u svakoj skupini liječenja nije prethodno bilo izloženo nesteroidnim imunosupresivnim terapijama (NSIST).

Primarna mjera ishoda bila je usporedba postotka smanjenja ukupnih razina IgG-a od početne vrijednosti 29. dana između liječenih skupina u ukupnoj populaciji. Rezultati u populaciji seropozitivnoj na AChR-Ab pokazuju neinferiornost efgartigimoda alfa primijenjenog supkutanom injekcijom u usporedbi s efgartigimodom alfa primijenjenog intravenski (vidjeti tablicu 4).

**Tablica 4. ANCOVA analiza postotka promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupne razine IgG-a 29. dana u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

Efgartigimod alfa SC			Efgartigimod alfa IV			Razlika efgartigimod alfa SC – efgartigimod alfa IV		
N	Srednja vrijedn. LS-a	95 % CI	N	Srednja vrijedn. LS-a	95 % CI	Razlika sr. vrijedn. LS-a	95 % CI	p-vrijednost
41	-66,9	-69,78, -64,02	43	-62,4	-65,22, -59,59	-4,5	-8,53, -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinski receptor; ANCOVA = analiza kovarijata; CI = interval pouzdanosti; SC = supkutano; IV = intravenski; LS (engl. *least squares*) = najmanji kvadrati; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; N = broj bolesnika po skupu koji su bili uključeni u ANCOVA analizu.

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile su usporedbe postotka osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG, kako je definirano u ispitivanju ARGX-113-1704, između obje liječene skupine. Rezultati u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5. Osobe s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG na dan 29. u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

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

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinski receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; SC = supkutano; IV = intravenski; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu; CI = interval pouzdanosti.

Istraživački podaci pokazuju da je početak odgovora primijećen unutar 2 tjedna od početne primjene u 28/32 (88 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa primijenjenim supkutanom injekcijom i 27/33 (82 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa primijenjenim intravenski, seropozitivnih na protutijela na AChR i s odgovorom na ljestvici MG-ADL.



## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vyvgart u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju miastenije gravis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije procijenjena bioraspoloživost 1000 mg efgartigimoda alfa primjenjenog supkutanim putem iznosi 77 %.

Prosječna srednja vrijednost rezidualne koncentracije ( $C_{\text{trough}}$ ) nakon 4 primjene jedanput tjedno s 1000 mg efgartigimoda alfa primjenjenog supkutanim putem i 10 mg/kg efgartigimoda alfa primjenjenog intravenski iznosila je 22,0  $\mu\text{g/ml}$  (37 % CV) odnosno 14,9  $\mu\text{g/ml}$  (43 % CV). Vrijednosti  $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$  efgartigimoda alfa nakon primjene jednog ciklusa liječenja s 1000 mg supkutano i 10 mg/kg intravenski bile su usporedive.

### Distribucija

Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije u zdravih ispitanika i bolesnika volumen distribucije iznosi 18 l.

### Biotransformacija

Očekuje se da se efgartigimod alfa razgradi proteolitičkim enzimima u male peptide i aminokiseline.

### Eliminacija

Terminalni poluvijek je 80 do 120 sati (3 do 5 dana). Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije klirens iznosi 0,128 l/h. Molekularna težina efgartigimoda alfa iznosi približno 54 kDa, što je na granici molekula koje se bubrežno filtriraju.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetički profil efgartigimoda alfa linearan je, neovisno o dozi ili vremenu, uz minimalnu akumulaciju.

### Posebne populacije

#### *Dob, spol, rasa i tjelesna težina*

Na farmakokinetiku efgartigimoda alfa nisu utjecale dob (19 – 84 godine), spol, rasa i tjelesna težina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Učinak procijenjene brzine glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] markera bubrežne funkcije kao kovarijate u analizi populacijske farmakokinetike pokazao je smanjen klirens što je rezultiralo ograničenim povećanjem izloženosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ne preporučuje se posebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Nema dovoljno podataka o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije bubrega (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teškog oštećenja funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetičke parametre efgartigimoda alfa.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije provedeno posebno ispitivanje farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Učinak markera jetrene funkcije kao kovarijata u analizi populacijske farmakokinetike nije pokazao nikakav utjecaj na farmakokinetiku efgartigimoda alfa.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

U ispitivanjima reprodukcije u štakora i kunića, intravenska primjena efgartigimoda alfa nije rezultirala štetnim učincima na plodnost i trudnoću niti su opaženi teratogeni učinci do razina doza koje odgovaraju 11 puta (štakori) i 56 puta (kunići) ljudskoj izloženosti od 10 mg/kg na temelju AUC-a.

### Karcinogenost i genotoksičnost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu karcinogenog i genotoksičnog potencijala efgartigimoda alfa.

Hijaluronidaza se nalazi u većini tkiva u ljudskom tijelu. Neklinički podaci za ljudsku rekombinantnu hijaluronidazu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući sigurnosne farmakološke mjere ishoda. Ispitivanja reproduktivne toksikologije s rHuPH20 otkrile su embriofetalnu toksičnost kod miševa pri visokoj sistemske izloženosti, ali nisu pokazale teratogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Ljudska rekombinantna hijaluronidaza (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinklorid hidrat

L-metionin

Polisorbat 20 (E432)

Natrijev klorid

Saharoza

Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci

Ako je potrebno, neotvorene bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) do 3 dana. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, neotvorene bočice mogu se vratiti u hladnjak. Ako se čuvaju izvan hladnjaka i zatim vrate u hladnjak, ukupno vrijeme izvan hladnjaka ne smije premašiti 3 dana.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda pripreme štrcaljke isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja za vrijeme primjene odgovornost su korisnika.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

5,6 ml otopine u staklenoj bočici tipa I od 6 ml s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i polipropilenskim *flip-off* zatvaračem.

Veličina pakiranja je 1 bočica.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Vyvgart se isporučuje kao otopina spremna za uporabu u bočici za jednokratnu uporabu. Lijek nije potrebno razrjeđivati.

Vizualno provjerite je li sadržaj bočice žućkasta, bistra do opalescentna otopina, bez krutih čestica. Ako se uoče vidljive čestice, bočica se ne smije koristiti.

Nakon vađenja bočice iz hladnjaka, pričekajte najmanje 15 minuta prije ubrizgavanja kako bi otopina dosegla sobnu temperaturu (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1674/002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. kolovoza 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1000 mg efgartigimoda alfa u 5 ml (200 mg/ml).

Efgartigimod alfa je Fc fragment dobiven iz ljudskog rekombinantnog imunoglobulina G1 (IgG1), proizveden tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Žućkasta, bistra do opalescentna, pH 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vyvgart je indiciran kao dodatna terapija standardnoj terapiji za liječenje odraslih bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis (gMG) koji su pozitivni na protutijela na acetilkolinске receptore (AChR).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s neuromuskularnim poremećajima i kasnije biti pod njegovim nadzorom. Prvi ciklus liječenja i prvu primjenu drugog ciklusa liječenja mora provoditi zdravstveni radnik ili biti pod njegovim nadzorom. Sljedeće liječenje treba provoditi zdravstveni radnik, ili ga može provesti bolesnik ili njegovatelj kod kuće nakon odgovarajuće obuke o tehnici davanja supkutane injekcije.

#### Doziranje

Preporučena doza je 1000 mg koja se daje kao supkutana injekcija jednom tjedno u ciklusima od 4 tjedna. Sljedeće cikluse liječenja treba primjenjivati prema kliničkoj procjeni. Učestalost ciklusa liječenja može varirati ovisno o bolesniku (vidjeti dio 5.1).

U programu kliničkog razvoja, najranije vrijeme za početak sljedećeg ciklusa liječenja bilo je 7 tjedana od početne infuzije prethodnog ciklusa. Nije utvrđena sigurnost započinjanja sljedećih ciklusa prije 7 tjedana od početka prethodnog ciklusa liječenja.

Za bolesnike koji trenutno intravenski primaju efgartigimod alfa, otopina za supkutanu injekciju može se koristiti kao zamjena. Preporučuje se mijenjati formulacije na početku novog ciklusa liječenja. Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika koji su mijenjali formulacije tijekom istog ciklusa.

### *Propuštena doza*

Ako nije moguće dati injekciju u zakazano vrijeme, liječenje se može primijeniti do 3 dana prije ili nakon zakazanog termina. Nakon toga, prvobitni raspored doziranja treba nastaviti dok se ciklus liječenja ne završi. Ako dozu treba odgoditi za više od 3 dana, doza se ne smije primijeniti kako bi se osiguralo da razmak između dvije uzastopne doze bude najmanje 3 dana.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega. Postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost efgartigimoda alfa u pedijatrijskoj populaciji nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Ovaj lijek se smije primijeniti samo putem supkutane injekcije. Ne smije se primijeniti intravenski.

Nakon što izvadite napunjenu štrcaljku iz hladnjaka, pričekajte najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi otopina dosegla sobnu temperaturu. Iglu sa sigurnosnim mehanizmom, koja ne dolazi priložena u kutiji, pričvrstite na napunjenu štrcaljku. Primijenite aseptičnu tehniku pri rukovanju napunjenom štrcaljkom i pri primjeni lijeka. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.

Tijekom primjene prvog ciklusa liječenja i prve primjene drugog ciklusa liječenja efgartigimodom alfa, treba biti dostupno odgovarajuće liječenje reakcija povezanih s ubrizgavanjem i preosjetljivošću (vidjeti dio 4.4). Preporučena mjesta ubrizgavanja (abdomen) potrebno je mijenjati i injekcije se nikada ne smiju davati u madeže, ožiljke ili područja osjetljive, crvene ili tvrde kože ili kože koja ima modrice. Lijek je potrebno ubrizgavati otprilike 20 do 30 sekundi. Ubrizgavanje se može usporiti ako bolesnik osjeća nelagodu.

Prva samostalna primjena obavezno se mora provesti pod nadzorom zdravstvenog radnika. Nakon odgovarajuće obuke o tehnici davanja supkutane injekcije, bolesnici ili njegovatelji mogu ubrizgati lijek kod kuće ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno. Bolesnike ili njegovatelje potrebno je uputiti kako da daju injekciju lijeka Vyvgart prema uputama navedenima u uputi o lijeku. Detaljne upute za primjenu lijeka potražite u uputama za uporabu u uputi o lijeku.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Bolesnici klase V na temelju klasifikacije Američke zaklade za miasteniju gravis

Liječenje efgartigimodom alfa bolesnika klase V prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) (tj. miastenična kriza), definirano kao intubacija s mehaničkom ventilacijom ili bez nje, osim u uvjetima rutinske postoperativne skrbi, nije proučavano. Potrebno je razmotriti slijed početka terapije između uspostavljenih terapija za MG krizu i efgartigimoda alfa, te njihove potencijalne interakcije (vidjeti dio 4.5).

### Infekcije

Budući da efgartigimod alfa uzrokuje prolazno smanjenje razina IgG-a, može se povećati rizik od infekcija (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Najčešće infekcije uočene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava i infekcije mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja lijekom Vyvgart bolesnike je potrebno pratiti zbog kliničkih znakova i simptoma infekcija. U bolesnika s aktivnom infekcijom mora se uzeti u obzir omjer koristi i rizika od nastavka liječenja efgartigimodom alfa ili njegove obustave sve dok se infekcija ne povuče. Ako se pojave ozbiljne infekcije, potrebno je razmotriti odgađanje liječenja efgartigimodom alfa dok se infekcija ne povuče.

### Reakcije na injekciju i reakcije preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije na injekciju poput osipa ili svrbeža (vidjeti dio 4.8). Bile su blage do umjerene i nisu dovele do trajnog prekida liječenja. Slučajevi anafilaktičkih reakcija na intravensku primjenu efgartigimoda alfa prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet. Prvi ciklus liječenja i prva primjena drugog ciklusa liječenja mora se provoditi pod nadzorom zdravstvenog radnika. Bolesnike je potrebno nadzirati 30 minuta nakon primjene zbog kliničkih znakova i simptoma reakcija na injekciju. Ako dođe do reakcije i ovisno o težini reakcije, treba započeti primjenu potpornih mjera. Sljedeće davanje injekcije može se oprezno provesti na temelju kliničke procjene. Ako se posumnja na anafilaktičku reakciju, primjena lijeka Vyvgart mora se odmah potpuno obustaviti i mora se započeti s odgovarajućim liječenjem. Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima preosjetljivosti i anafilaktičkih reakcija te ih savjetovati da odmah kontaktiraju svog zdravstvenog radnika ako se pojave.

### Imunizacije

Sva je cjepiva potrebno primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju.

Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima i odgovor na imunizaciju tim cjepivima tijekom liječenja efgartigimodom alfa nisu poznati. U bolesnika koji se liječe efgartigimodom alfa u pravilu se ne preporučuje cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima nužno, ta je cjepiva potrebno primijeniti najmanje 4 tjedna prije liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze efgartigimoda alfa.

Druga cjepiva se po potrebi mogu primjenjivati u bilo kojem trenutku tijekom liječenja efgartigimodom alfa.

### Imunogenost

U aktivno kontroliranom ispitivanju ARGX-113-2001, postojeća protutijela koja se vežu na efgartigimod alfa otkrivena su u 12/110 (11 %) bolesnika s gMG-om. Protutijela na efgartigimod alfa otkrivena su u 19/55 (35 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa supkutanom injekcijom u usporedbi s 11/55 (20 %) bolesnika liječenih intravenskom formulacijom. Neutralizirajuća protutijela

otkrivena su u 2 (4 %) bolesnika liječena efgartigimodom alfa supkutanom injekcijom i 2 (4 %) bolesnika liječena efgartigimodom alfa intravenski.

Utjecaj protutijela na kliničku djelotvornost ili sigurnost efgartigimoda alfa, farmakokinetiku i farmakodinamiku ne može se procijeniti s obzirom na nisku incidenciju neutralizirajućih protutijela.

#### Terapije imunosupresivnim i antikolinesteraznim lijekovima

Kada se terapija nesteroidnim imunosupresivima, kortikosteroidima i antikolinesterazama smanji ili prekine, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova pogoršanja bolesti.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

##### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

##### *Polisorbati*

Ovaj lijek sadrži 2,1 mg polisorbata 80 u jednoj štrcaljki, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Efgartigimod alfa može smanjiti koncentracije lijekova koji se vežu na ljudski neonatalni Fc receptor (FcRn), tj. imunoglobulinskih lijekova, monoklonskih protutijela ili pripravaka protutijela koji sadrže ljudsku Fc domenu IgG podklase. Ako je moguće, preporučuje se odgoda početka liječenja ovim lijekovima na 2 tjedna nakon posljednje doze bilo kojeg ciklusa liječenja lijekom Vyvgart. Kao mjeru opreza, bolesnike koji primaju Vyvgart dok su na liječenju ovim lijekovima potrebno je pomno nadzirati radi željenog odgovora na djelotvornost tih lijekova.

Zamjena plazme, imunoadsorpcija i plazmafereza mogu smanjiti cirkulirajuće razine efgartigimoda alfa.

Sva je cjepiva potrebno primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju.

Potencijalna interakcija s cjepivima proučavana je na nekliničkom modelu koristeći hemocijanin iz morskih puževa (engl. *keyhole limpet hemocyanin*, KLH) kao antigen. Tjedna primjena lijeka u dozi od 100 mg/kg majmunima nije utjecala na imunološki odgovor na imunizaciju KLH-om.

U bolesnika koji se liječe efgartigimodom alfa u pravilu se ne preporučuje cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima. Ako je cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima nužno, ta je cjepiva potrebno primijeniti najmanje 4 tjedna prije liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze efgartigimoda alfa (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni efgartigimoda alfa tijekom trudnoće. Poznato je da se protutijela, uključujući terapijska monoklonska protutijela, aktivno transportiraju kroz placentu (nakon 30 tjedana gestacije) vezanjem na neonatalni Fc receptor.

Efgartigimod alfa se može prenijeti s majke na fetus u razvoju. Budući da se očekuje da efgartigimod alfa smanji razinu majčinih protutijela, a očekuje se i da inhibira prijenos majčinih protutijela na fetus, predviđa se smanjenje pasivne zaštite novorođenčeta. Stoga treba uzeti u obzir rizike i koristi primjene živih/živih atenuiranih cjepiva namijenjenih dojenčadi izloženoj efgartigimodu alfa *in utero* (vidjeti dio 4.4).

Liječenje trudnica lijekom Vyvgart treba uzeti u obzir samo ako je klinička korist veća od rizika.

### Dojenje

Nema podataka o prisutnosti efgartigimoda alfa u majčinom mlijeku, učincima na dojeno dijete ili učincima na proizvodnju mlijeka. Ispitivanja na životinjama o prijenosu efgartigimoda alfa u mlijeko nisu provedena, te se stoga ne može isključiti njegovo izlučivanje u majčino mlijeko. Poznato je da je majčinski IgG prisutan u majčinom mlijeku. Liječenje dojilja efgartigimodom alfa treba uzeti u obzir samo ako je klinička korist veća od rizika.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku efgartigimoda alfa na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj efgartigimoda alfa na parametre plodnosti muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vyvgart ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave bile su reakcije na mjestu ubrizgavanja (33 %), infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (10,7 %) i infekcije mokraćnog sustava (9,5 %).

Cjelokupni sigurnosni profil lijeka Vyvgart koji se primjenjuje supkutano injekcijom bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom intravenske formulacije.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opisane u ovom dijelu utvrđene su u kliničkim ispitivanjima i na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Ove su reakcije prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima. Kategorije učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1. Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Kategorija učestalosti</b>
<b>Infekcije i infestacije*</b>	Infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	Vrlo često
	Infekcije mokraćnog sustava	Često
	Bronhitis	Često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	Anafilaktička reakcija <sup>a</sup>	Nepoznato
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina <sup>b</sup>	Često
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Mialgija	Često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*</b>	Reakcije na mjestu ubrizgavanja <sup>c, d</sup>	Vrlo često
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*</b>	Proceduralna glavobolja <sup>e</sup>	Često

\* Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava”

<sup>a</sup> Iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja lijeka u promet kod intravenskog puta primjene

<sup>b</sup> Iz spontanog prijavljivanja nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>c</sup> Samo kod supkutane primjene.



<sup>d</sup> (npr. osip, eritem, svrbež, bol na mjestu ubrizgavanja)

<sup>e</sup> Samo kod intravenske primjene.

## Opis odabranih nuspojava

### *Reakcije na mjestu ubrizgavanja*

U objedinjenom skupu podataka iz dva klinička ispitivanja supkutane primjene efgartigimoda alfa (n = 168), sve reakcije na mjestu ubrizgavanja bile su blage do umjerene težine i nisu dovele do prekida liječenja. 44,0 % (n = 74) bolesnika doživjelo je reakciju na mjestu ubrizgavanja. Reakcije na mjestu ubrizgavanja pojavile su se u roku od 24 sata nakon primjene u 78,4 % (58/74) bolesnika i povukle su se bez liječenja u 85,1 % (63/74) bolesnika. Incidencija reakcija na mjestu ubrizgavanja bila je najveća u prvom ciklusu liječenja, prijavljena u 36,3 % (61/168) bolesnika tijekom prvog ciklusa liječenja i smanjena na 20,1 % (30/149), 15,4 % (18/117) i 12,5 % (10/80) bolesnika u drugom, trećem i četvrtom ciklusu liječenja.

### *Infekcije*

U placebo kontroliranom ispitivanju ARGX-113-1704 s efgartigimodom alfa primijenjenim intravenski, najčešće prijavljene nuspojave bile su infekcije, a najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg dijela dišnog sustava (10,7 % [n = 9] bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i 4,8 % [n = 4] bolesnika liječenih placebo) i infekcije mokraćnog sustava (9,5 % [n = 8] bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i 4,8 % [n = 4] bolesnika liječenih placebo). Te infekcije su bile blage do umjerene težine u bolesnika koji su primali efgartigimod alfa intravenski (stupanj ≤ 2 prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave). Načelno, infekcije koje su nastale tijekom liječenja prijavljene su u 46,4 % (n = 39) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i u 37,3 % (n = 31) bolesnika liječenih placebo. Medijan vremena od početka liječenja do pojave infekcije bio je 6 tjedana. Incidencija infekcija nije se povećavala s narednim ciklusima liječenja. Trajni ili privremeni prekid liječenja zbog infekcije dogodili su se u manje od 2 % bolesnika.

### *Proceduralna glavobolja*

Proceduralna glavobolja prijavljena je u 4,8 % bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski i u 1,2 % bolesnika liječenih placebo. Proceduralna glavobolja prijavljena je kada je procijenjeno da je glavobolja vremenski povezana s intravenskom infuzijom efgartigimoda alfa. Svi slučajevi bili su blagi ili umjereni osim jednog koji je prijavljen kao težak (stupanj 3).

Sve ostale nuspojave bile su blage ili umjerene s izuzetkom jednog slučaja mialgije (stupanj 3).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nema poznatih specifičnih znakova i simptoma predoziranja efgartigimodom alfa. U slučaju predoziranja ne očekuje se da će se štetni događaji, koji se mogu pojaviti, razlikovati od onih koji se mogu uočiti pri preporučenoj dozi. Bolesnike je potrebno nadzirati radi nuspojava i započeti odgovarajuće simptomatsko i potporno liječenje. Ne postoji specifičan antidot za predoziranje efgartigimodom alfa.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA58

#### Mehanizam djelovanja

Efgartigimod alfa je fragment ljudskog protutijela imunoglobulina G1 dizajniran radi povećanja afiniteta prema neonatalnom Fc receptoru (FcRn). Efgartigimod alfa se veže na neonatalni Fc receptor, što rezultira smanjenjem razina cirkulirajućih IgG protutijela uključujući patogena IgG autoprotutijela. Efgartigimod alfa ne utječe na razinu drugih imunoglobulina (IgA, IgD, IgE ili IgM) i ne smanjuje razinu albumina.

IgG autoprotutijela temeljni su uzrok patogeneze MG. Oni slabe neuromišićni prijenos vezanjem na acetilkolinске receptore (AChR), mišićno-specifičnu tirozin kinazu (MuSK) ili protein 4 povezan s receptorom lipoproteina niske gustoće (LRP4).

#### Farmakodinamički učinci

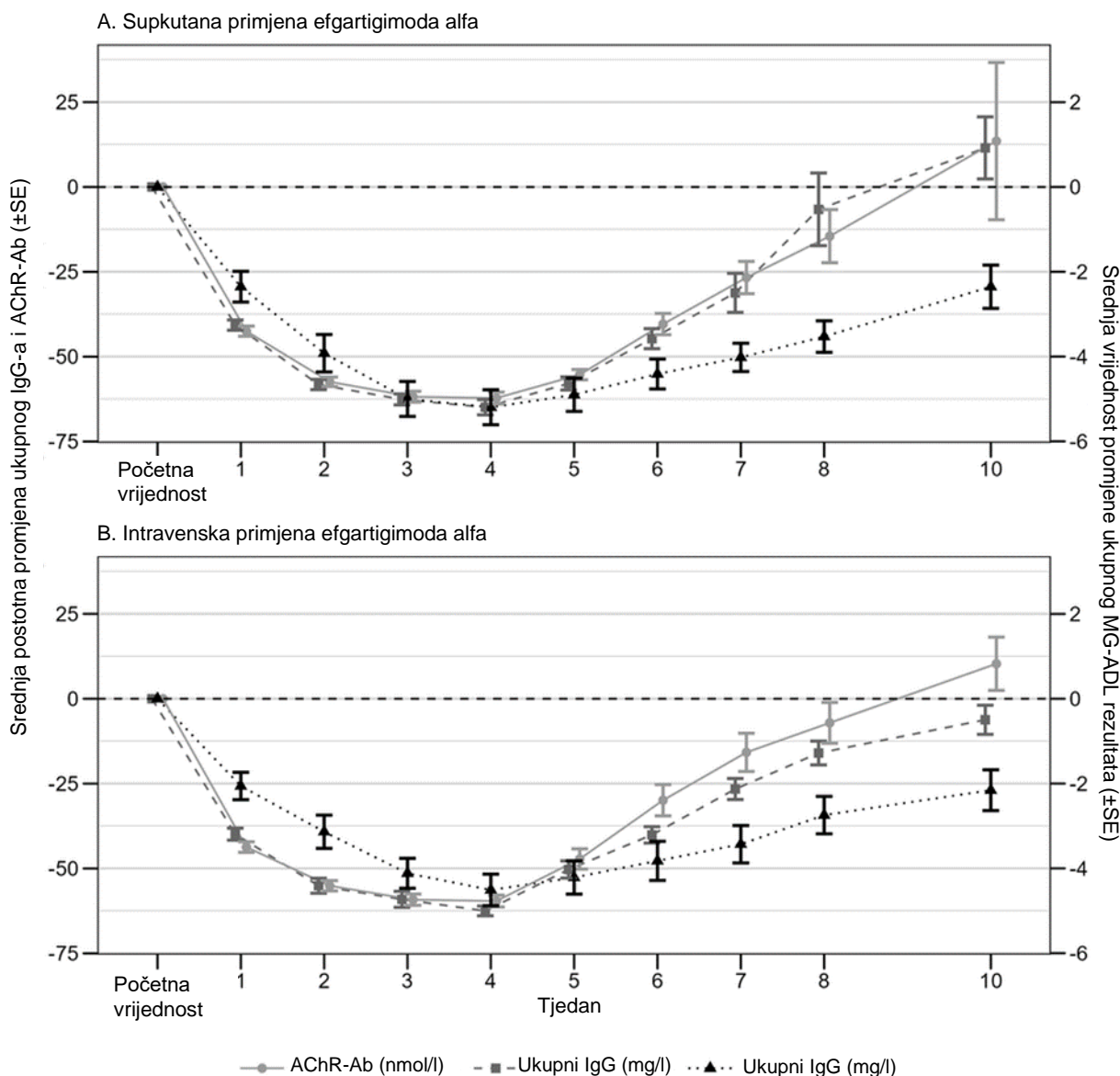
##### *Intravenska formulacija*

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju ARGX-113-1704 u bolesnika s generaliziranom miastenijom gravis, 10 mg/kg efgartigimoda alfa primijenjeno jedanput tjedno u 4 tjedna smanjilo je razine IgG-a u serumu i razine autoprotutijela acetilkolinских receptora (AChR-Ab). Maksimalna srednja vrijednost postotka smanjenja ukupnih razina IgG-a u odnosu na početnu vrijednost dosegla je 61 % tjedan dana nakon posljednje infuzije početnog ciklusa liječenja, a povratak na početne razine ostvaren je 9 tjedana nakon posljednje infuzije. Slični učinci su uočeni i za sve podtipove IgG-a. Smanjenje razine receptora AChR-Ab uslijedilo je nakon sličnog vremenskog perioda s najvećom srednjom vrijednosti postotka smanjenja od 58 % tjedan dana nakon posljednje infuzije, a povratak na početne razine ostvaren je 7 tjedana nakon posljednje infuzije. Slične promjene uočene su tijekom drugog ciklusa ispitivanja.

##### *Supkutana formulacija*

Smanjenje razina receptora AChR-Ab pratilo je usporediv vremenski tijek kao i razine ukupnog IgG-a i bilo je slično između skupine koja je supkutano primala efgartigimod alfa i skupine koja ga je primala intravenski. Maksimalna srednja vrijednost postotka smanjenja razina receptora AChR-Ab od 62,2 % i 59,6 % uočen je tjedan dana nakon posljednje primjene u skupini koja je efgartigimod alfa primala supkutano odnosno intravenski. I za skupinu koja je efgartigimod alfa primala supkutano i za skupinu koja ga je primala intravenski, smanjenje ukupnih razina IgG-a i receptora AChR-Ab bilo je povezano s kliničkim odgovorom što je izmjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata prema ljestvici MG-ADL (vidi sliku 1).

**Slika 1. Odnos između ukupnog IgG-a i receptora AChR-Ab i ukupnog rezultata prema ljestvici MG-ADL u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR liječenoj efgartigimodom alfa supkutano primjenom (1A) i efgartigimodom alfa intravenski (1B) (ispitivanje ARGX-113-2001)**



### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Intravenska formulacija*

Djelotvornost efgartigimoda alfa u liječenju odraslih osoba s generaliziranom miastenijom gravis (gMG) proučavana je u 26-tjednom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ARGX-113-1704).

U ovom ispitivanju bolesnici su morali zadovoljiti sljedeće glavne kriterije pri probiru:

- Klasa II, III ili IV kliničke klasifikacije Američke zaklade za miasteniju gravis (MGFA);
- Bolesnici s pozitivnim ili negativnim serološkim testovima na protutijela na acetilkolinski receptor;
- Ukupni rezultat na ljestvici svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (engl. *MG-Activities of Daily Living*, MG-ADL)  $\geq 5$ ;

- Primanje stabilnih doza u terapiji miastenije gravis prije probira, koja je uključivala inhibitore acetilkolinesteraze (AChE), steroide ili nesteroidnu imunosupresivnu terapiju (NSIST), bilo u kombinaciji ili samostalno [nesteroidne imunosupresivne terapije su uključivale, ali nisu bile ograničene na azatioprin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus, mofetilmikofenolat i ciklofosfamid];
- Razina IgG-a najmanje 6 g/l.

Bolesnici s generaliziranom miastenijom gravis klase V prema MGFA; bolesnici s dokumentiranim nedostatkom kliničkog odgovora na zamjenu plazme; bolesnici liječeni zamjenom plazme, IVIg-om mjesec dana i monoklonskim protutijelima šest mjeseci prije početka liječenja; i bolesnici s aktivnom (akutnom ili kroničnom) infekcijom hepatitisom B, seropozitivnošću na hepatitis C i dijagnozom AIDS-a, isključeni su iz ispitivanja.

Ukupno 167 bolesnika bilo je uključeno u ispitivanje i randomizirani su na intravensko primanje efgartigimoda alfa (n = 84) ili placebo (n = 83). Karakteristike na početku ispitivanja bile su slične između skupina liječenja, uključujući medijan dobi pri postavljanju dijagnoze [45 (19 - 81) godina], spol [većina su bile žene; 75 % (efgartigimod alfa) naspram 66 % (placebo)], rasu [većina bolesnika bili su bijelci; 84,4 %] i medijan vremena od dijagnoze [8,2 godine (efgartigimod alfa) i 6,9 godina (placebo)].

Većina bolesnika (77 % u svakoj skupini) bila je pozitivna na protutijela na acetilkolinski receptor (engl. *antibodies to AChR*, AChR-Ab), a 23 % bolesnika bilo je negativno na AChR-Ab.

Tijekom ispitivanja, preko 80 % bolesnika u svakoj skupini primalo je AChE inhibitore, preko 70 % u svakoj skupini liječenja primalo je steroide, a približno 60 % u svakoj skupini liječenja primalo je nesteroidnu imunosupresivnu terapiju, u stabilnim dozama. Pri ulasku u ispitivanje, otprilike 30 % bolesnika u svakoj skupini liječenja nije prethodno bilo izloženo nesteroidnoj imunosupresivnoj terapiji.

Medijan ukupnog rezultata na ljestvici svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis bio je 9,0 u obje skupine liječenja, a medijan ukupnog rezultata na kvantitativnoj ljestvici za miasteniju gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) bio je 17 odnosno 16 u skupinama liječenim efgartigimodom alfa i placebo.

Bolesnici su liječeni efgartigimodom alfa od 10 mg/kg intravenskom primjenom jedanput tjedno u 4 tjedna i primili su najviše 3 ciklusa liječenja.

Djelotvornost efgartigimoda alfa mjerena je pomoću ljestvice svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (MG-ADL) koja procjenjuje utjecaj generalizirane miastenije gravis na dnevne funkcije. Ukupni rezultat kreće se od 0 do 24, pri čemu viši rezultati ukazuju na više oštećenja. U ovom ispitivanju, osoba s odgovorom na ljestvici MG-ADL bio je bolesnik sa smanjenjem ukupnog MG-ADL rezultata za  $\geq 2$  boda u usporedbi s rezultatom na početku ciklusa liječenja, tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna, pri čemu se prvo smanjenje dogodilo najkasnije 1 tjedan nakon posljednje infuzije ciklusa.

Djelotvornost efgartigimoda alfa izmjerena je i korištenjem ukupnog rezultata na ljestvici QMG koja predstavlja sustav ocjenjivanja za procjenu mišićne slabosti s ukupnim mogućim rezultatom od 0 do 39, pri čemu viši rezultati ukazuju na teže oštećenje. U ovom ispitivanju, osoba s odgovorom na ljestvici QMG bio je bolesnik sa smanjenjem ukupnog QMG rezultata za  $\geq 3$  boda u usporedbi s rezultatom na početku ciklusa liječenja, tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna, pri čemu se prvo smanjenje dogodilo najkasnije 1 tjedan nakon posljednje infuzije ciklusa.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je usporedba postotka osoba s odgovorom na ljestvici MG-ADL tijekom prvog ciklusa liječenja (C1) između skupina liječenja u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR.

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je usporedba postotka osoba s odgovorom na ljestvici QMG tijekom C1 između obje skupine liječenja u bolesnika seropozitivnih na protutijela na AChR.

**Tablica 2. Broj osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG tijekom 1. ciklusa u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (engl. *modified intent-to-treat*, mITT))**

	Populacija	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	p-vrijednost	Razlika efgartigimod alfa- placebo (95 % CI)
MG-ADL	AChR-Ab seropozitivni	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropozitivni	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinški receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti;

Logistička regresija stratificirana za status AChR-Ab (ako je primjenjivo), japanski/nejapanski i standard njege, s početnom/im vrijednošću/stima za MG-ADL kao kovarijatom/QMG kao kovarijatom

Egzaktna p-vrijednost (dvostrana)

Analize pokazuju da su tijekom drugog ciklusa liječenja stope odgovora na ljestvici MG-ADL bile slične onima tijekom prvog ciklusa liječenja (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3. Broj osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG tijekom 2. ciklusa u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

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

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinški receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu.

Istraživački podaci pokazuju da je početak odgovora primijećen unutar 2 tjedna od početne infuzije u 37/44 (84 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa intravenski, seropozitivnih na protutijela na AChR i s odgovorom na ljestvici MG-ADL.

U dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ARGX-113-1704) najranije moguće vrijeme za početak sljedećeg ciklusa liječenja bilo je 8 tjedana nakon početne infuzije prvog ciklusa liječenja. U ukupnoj populaciji srednja vrijednost vremena do drugog ciklusa liječenja u skupini koja je primala efgartigimod alfa intravenski bilo je 13 tjedana (SD 5,5 tjedana), a medijan vremena bio je 10 tjedana (8 - 26 tjedana) od početne infuzije prvog ciklusa liječenja. U nastavku ispitivanja otvorenog tipa (ARGX-113-1705) najranije je moguće vrijeme početka sljedećih ciklusa liječenja bilo 7 tjedana.

U bolesnika koji su odgovorili na liječenje, trajanje kliničkog poboljšanja bilo je 5 tjedana u 5/44 (11 %) bolesnika, 6 - 7 tjedana u 14/44 (32 %) bolesnika, 8 - 11 tjedana u 10/44 (23 %) bolesnika i 12 tjedana ili više u 15/44 (34 %) bolesnika.

#### *Supkutana formulacija*

Provedeno je 10-tjedno, randomizirano, otvoreno, multicentrično ispitivanje s paralelnim skupinama (ARGX-113-2001) u odraslih bolesnika s gMG-om kako bi se procijenila neinferiornost farmakodinamičkog učinka efgartigimoda alfa primijenjenog supkutanom injekcijom u usporedbi s efgartigimodom alfa primijenjenog intravenski. Glavni kriteriji za uključivanje i isključivanje bili su isti kao u ispitivanju ARGX-113-1704.

Randomizirano je ukupno 110 bolesnika koji su primili jedan ciklus primjene lijeka jedanput tjedno tijekom 4 tjedna, ili supkutano 1000 mg (n = 55) efgartigimoda alfa ili intravenski 10 mg/kg (n = 55) efgartigimoda alfa. Većina bolesnika bila je pozitivna na protutijela na receptor AChR (AChR-Ab): 45 bolesnika (82 %) u skupini koja je primala efgartigimod alfa supkutano i 46 bolesnika (84 %) u skupini koja je efgartigimod alfa primala intravenski. Svi su bolesnici primali stabilne doze u terapiji miastenije gravis prije probira, koja je uključivala inhibitore acetilkolinesteraze (AChE), steroide ili nesteroidnu imunosupresivnu terapiju (NSIST), bilo u kombinaciji ili samostalno.

Karakteristike početnih vrijednosti bile su slične između skupina liječenja.

Tijekom ispitivanja preko 80 % bolesnika u svakoj skupini primalo je inhibitore AChE-a, preko 60 % bolesnika u svakoj skupini primalo je steroide, a oko 40 % u svakoj skupini liječenja primalo je NSIST u stabilnim dozama. Pri ulasku u ispitivanje približno 56 % bolesnika u svakoj skupini liječenja nije prethodno bilo izloženo nesteroidnim imunosupresivnim terapijama (NSIST).

Primarna mjera ishoda bila je usporedba postotka smanjenja ukupnih razina IgG-a od početne vrijednosti 29. dana između liječenih skupina u ukupnoj populaciji. Rezultati u populaciji seropozitivnoj na AChR-Ab pokazuju neinferiornost efgartigimoda alfa primijenjenog supkutanom injekcijom u usporedbi s efgartigimodom alfa primijenjenog intravenski (vidjeti tablicu 4).

**Tablica 4. ANCOVA analiza postotka promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupne razine IgG-a 29. dana u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

Efgartigimod alfa SC			Efgartigimod alfa IV			Razlika efgartigimod alfa SC – efgartigimod alfa IV		
N	Srednja vrijedn. LS-a	95 % CI	N	Srednja vrijedn. LS-a	95 % CI	Razlika sr. vrijedn. LS-a	95 % CI	p-vrijednost
41	-66,9	-69,78, -64,02	43	-62,4	-65,22, -59,59	-4,5	-8,53, -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinski receptor; ANCOVA = analiza kovarijata; CI = interval pouzdanosti; SC = supkutano; IV = intravenski; LS (engl. *least squares*) = najmanji kvadrati; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; N = broj bolesnika po skupu koji su bili uključeni u ANCOVA analizu.

Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti bile su usporedbe postotka osoba s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG, kako je definirano u ispitivanju ARGX-113-1704, između obje liječene skupine. Rezultati u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR prikazani su u tablici 5.

**Tablica 5. Osobe s odgovorom na ljestvicama MG-ADL i QMG na dan 29. u populaciji seropozitivnoj na protutijela na AChR (skup za analizu modificirane populacije predviđene za liječenje (mITT))**

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

AChR-Ab = protutijela na acetilkolinski receptor; MG-ADL = ljestvica svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis; QMG = kvantitativna ljestvica za miasteniju gravis; SC = supkutano; IV = intravenski; mITT = modificirana populacija predviđena za liječenje; n = broj bolesnika za koje je prijavljeno opažanje; N = broj bolesnika u skupu za analizu; CI = interval pouzdanosti.

Istraživački podaci pokazuju da je početak odgovora primijećen unutar 2 tjedna od početne primjene u 28/32 (88 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa primijenjenim supkutanom injekcijom i 27/33 (82 %) bolesnika liječenih efgartigimodom alfa primijenjenim intravenski, seropozitivnih na protutijela na AChR i s odgovorom na ljestvici MG-ADL.

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vyvgart u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju miastenije gravis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije procijenjena bioraspoloživost 1000 mg efgartigimoda alfa primjenjenog supkutanim putem iznosi 77 %.

Prosječna srednja vrijednost rezidualne koncentracije ( $C_{\text{trough}}$ ) nakon 4 primjene jedanput tjedno s 1000 mg efgartigimoda alfa primjenjenog supkutanim putem i 10 mg/kg efgartigimoda alfa primjenjenog intravenski iznosila je 22,0  $\mu\text{g/ml}$  (37 % CV) odnosno 14,9  $\mu\text{g/ml}$  (43 % CV). Vrijednosti  $\text{AUC}_{0-168\text{h}}$  efgartigimoda alfa nakon primjene jednog ciklusa liječenja s 1000 mg supkutano i 10 mg/kg intravenski bile su usporedive.

### Distribucija

Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije u zdravih ispitanika i bolesnika volumen distribucije iznosi 18 l.

### Biotransformacija

Očekuje se da se efgartigimod alfa razgradi proteolitičkim enzimima u male peptide i aminokiseline.

### Eliminacija

Terminalni poluvijek je 80 do 120 sati (3 do 5 dana). Na temelju analize farmakokinetičkih podataka populacije klirens iznosi 0,128 l/h. Molekularna težina efgartigimoda alfa iznosi približno 54 kDa, što je na granici molekula koje se bubrežno filtriraju.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetički profil efgartigimoda alfa linearan je, neovisno o dozi ili vremenu, uz minimalnu akumulaciju.

### Posebne populacije

#### *Dob, spol, rasa i tjelesna težina*

Na farmakokinetiku efgartigimoda alfa nisu utjecale dob (19 – 84 godine), spol, rasa i tjelesna težina.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Učinak procijenjene brzine glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] markera bubrežne funkcije kao kovarijate u analizi populacijske farmakokinetike pokazao je smanjen klirens što je rezultiralo ograničenim povećanjem izloženosti u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ne preporučuje se posebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Nema dovoljno podataka o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije bubrega (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i teškog oštećenja funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na farmakokinetičke parametre efgartigimoda alfa.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije provedeno posebno ispitivanje farmakokinetike u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Učinak markera jetrene funkcije kao kovarijata u analizi populacijske farmakokinetike nije pokazao nikakav utjecaj na farmakokinetiku efgartigimoda alfa.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

U ispitivanjima reprodukcije u štakora i kunića, intravenska primjena efgartigimoda alfa nije rezultirala štetnim učincima na plodnost i trudnoću niti su opaženi teratogeni učinci do razina doza koje odgovaraju 11 puta (štakori) i 56 puta (kunići) ljudskoj izloženosti od 10 mg/kg na temelju AUC-a.

### Karcinogenost i genotoksičnost

Nisu provedena ispitivanja za procjenu karcinogenog i genotoksičnog potencijala efgartigimoda alfa.

Hijaluronidaza se nalazi u većini tkiva u ljudskom tijelu. Neklinički podaci za ljudsku rekombinantnu hijaluronidazu ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, uključujući sigurnosne farmakološke mjere ishoda. Ispitivanja reproduktivne toksikologije s rHuPH20 otkrile su embriofetalnu toksičnost kod miševa pri visokoj sistemske izloženosti, ali nisu pokazale teratogeni potencijal.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Ljudska rekombinantna hijaluronidaza (rHuPH20)

L-argininklorid

L-histidin

L-histidinklorid hidrat

L-metionin

Polisorbat 80 (E433)

Natrijev klorid

Saharoza

Voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

Bolesnici mogu čuvati neotvorenu napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi do 30 °C u originalnoj kutiji, tijekom jednokratnog razdoblja od najviše 1 mjeseca nakon vađenja iz hladnjaka ili do datuma isteka roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi prvo.

S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.



#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tip I) za jednokratnu uporabu s gumenim čepom i gumenom kapicom vrha štrcaljke.

Veličina pakiranja:

1 napunjena štrcaljka.

4 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Vyvgart se isporučuje kao otopina spremna za uporabu u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu. Lijek nije potrebno razrjeđivati.

Vizualno provjerite je li sadržaj napunjene štrcaljke žućkaste, bistre do opalescentne boje, bez krutih čestica. Ako se uoče vidljive čestice, napunjena štrcaljka ne smije se koristiti.

Nakon vađenja napunjene štrcaljke iz hladnjaka, pričekajte najmanje 30 minuta prije ubrizgavanja kako bi otopina dosegla sobnu temperaturu (vidjeti dio 4.2). Nakon pripreme za ubrizgavanje lijek se mora odmah primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1674/003

EU/1/22/1674/004

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. kolovoza 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI  
I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE  
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU  
I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU  
I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

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

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth NH 03801  
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

Propharma Group The Netherlands  
Schipholweg 73  
2316 ZL Leiden  
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vyvgart 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju  
efgartigimod alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

400 mg/20 ml  
Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg efgartigimoda alfa

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat; natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev klorid; argininklorid; polisorbitat 80; voda za injekcije.

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.  
Nemojte tresti.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1674/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vyvgart 20 mg/ml sterilni koncentrat  
efgartigimod alfa  
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

400 mg/20 ml

**6. DRUGO**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Nemojte tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju  
efgartigimod alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 1000 mg/5,6 ml efgartigimoda alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: ljudska rekombinantna hijaluronidaza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbit 20, natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
Nemojte tresti.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1674/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

vyvgart 1000 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vyvgart 1000 mg injekcija  
efgartigimod alfa  
Supkutano

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Nemojte tresti.

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5,6 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
efgartigimod alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1000 mg efgartigimoda alfa.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: ljudska rekombinantna hijaluronidaza, L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbitat 80, natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije.

Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 napunjena štrcaljka  
4 napunjene štrcaljke

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
Nemojte tresti.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1674/003 1 napunjena štrcaljka  
EU/1/22/1674/004 4 napunjene štrcaljke

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

vyvgart 1000 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**TEKST NA POKROVU PODLOŠKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
efgartigimod alfa

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

argenx (logotip)

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Za informacije o čuvanju, pogledajte uputu o lijeku.  
Nemojte tresti.  
Samo za jednokratnu primjenu.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Vyvgart 1000 mg injekcija  
efgartigimod alfa  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Vyvgart 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju efgartigimod alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Vyvgart i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vyvgart
3. Kako primjenjivati Vyvgart
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyvgart
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Vyvgart i za što se koristi**

##### **Što je Vyvgart**

Vyvgart sadrži djelatnu tvar efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se veže za protein u tijelu koji se zove neonatalni Fc receptor (FcRn) i blokira ga. Blokiranjem receptora FcRn, efgartigimod alfa smanjuje razinu IgG autoprotutijela, koja su zapravo proteini imunološkog sustava koji greškom napadaju dijelove vlastitog tijela osobe.

##### **Za što se koristi Vyvgart**

Vyvgart se koristi zajedno sa standardnom terapijom za liječenje odraslih osoba s generaliziranom miastenijom gravis (gMG), autoimunom bolešću koja uzrokuje slabost mišića. gMG može utjecati na više mišićnih skupina u cijelom tijelu. Stanje može dovesti i do kratkog daha, ekstremnog umora i poteškoća s gutanjem.

U bolesnika s gMG-om, IgG autoprotutijela napadaju i oštećuju proteine na živcima koji se nazivaju acetilkolinski receptori. Zbog ovog oštećenja, živci nisu u stanju natjerati mišiće da se normalno kontrahiraju, što dovodi do slabosti mišića i poteškoća u kretanju. Vezivanjem na protein neonatalni Fc receptor i smanjenjem razine autoprotutijela, Vyvgart može poboljšati sposobnost kontrakcije mišića i smanjiti simptome bolesti i njihov utjecaj na svakodnevne aktivnosti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vyvgart**

##### **Nemojte primjenjivati Vyvgart**

- ako ste alergični na efgartigimod alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Vyvgart.

Klasa V prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*)

Vaš liječnik Vam možda neće propisati ovaj lijek ako ste na respiratoru zbog slabosti mišića (miastenična kriza) uslijed gMG-a.

#### Infekcije

Liječenje lijekom Vyvgart može smanjiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije. Stoga, prije nego počnete primjenjivati Vyvgart, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve infekcije.

#### Reakcije na infuziju i alergijske reakcije

Vyvgart sadrži protein koji kod nekih ljudi može izazvati reakcije poput osipa i svrbeža. Vyvgart može izazvati anafilaktičku reakciju (ozbiljnu alergijsku reakciju). Ako osjetite alergijske reakcije kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti, ili osip na koži tijekom ili nakon infuzije, odmah obavijestite svog liječnika.

Bit ćete pod nadzorom radi znakova reakcije na infuziju ili alergijske reakcije tijekom liječenja i 1 sat nakon toga.

#### Imunizacije (cijepjenja)

Obavijestite svog liječnika ako ste primili cjepivo u posljednja 4 tjedna ili ako se planirate cijepiti u bliskoj budućnosti.

#### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost lijeka Vyvgart nisu utvrđene u ovoj populaciji.

#### **Starije osobe**

Za liječenje bolesnika starijih od 65 godina nisu potrebne posebne mjere opreza.

#### **Drugi lijekovi i Vyvgart**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

#### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da Vyvgart utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **Vyvgart sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 67,2 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 3,4 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Ovaj će se lijek dodatno pripremiti za primjenu pomoću otopine koja sadrži natrij te je to potrebno uzeti u obzir u odnosu na ukupni bolesnikov dnevni unos natrija iz svih izvora.

#### **Vyvgart sadrži polisorbata**

Ovaj lijek sadrži 4,1 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,2 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

### **3. Kako primjenjivati Vyvgart**

Liječenje će provesti Vaš liječnik ili drugi zdravstveni radnik. Vaš zdravstveni radnik će prvo razrijediti lijek. Razrijeđeni lijek će se primijeniti iz infuzijske vrećice s kapaljkom kroz cijev izravno u jednu od Vaših vena tijekom 1 sata.

### **Koju dozu lijeka Vyvgart ćete primati i koliko često**

Doza koju ćete primiti ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini i primjenjivat će se u ciklusima od jedne infuzije tjedno tijekom 4 tjedna. Vaš liječnik će odrediti jesu li potrebni daljnji ciklusi liječenja. Upute za liječnika o pravilnoj primjeni ovog lijeka nalaze se na kraju ovog dokumenta.

### **Ako primite više lijeka Vyvgart nego što ste trebali**

Ako sumnjate da Vam je slučajno primijenjena veća doza lijeka Vyvgart od propisane, obratite se svom liječniku za savjet.

### **Ako ste zaboravili primijeniti Vyvgart**

Ako zaboravite termin, odmah se obratite svom liječniku za savjet i pogledajte dio „Ako prestanete primjenjivati Vyvgart” u nastavku.

### **Ako prestanete primjenjivati Vyvgart**

Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Vyvgart može uzrokovati povratak simptoma generalizirane miastenije gravis. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prekinete primjenu lijeka Vyvgart. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućim nuspojavama i rizicima. Vaš liječnik će Vas htjeti i pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

## **4.      Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike i prednosti lijeka Vyvgart prije liječenja.

### **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:**

Znakove ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije) kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti ili osip na koži tijekom ili nakon infuzije.

Ako niste sigurni što su nuspojave navedene u nastavku, zamolite svog liječnika da Vam ih objasni.

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa i grla (gornjeg dijela dišnog sustava)

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol ili peckanje tijekom mokrenja, što može biti znak infekcije mokraćnog sustava
- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- bol u mišićima (mialgija)
- glavobolja tijekom ili nakon primjene lijeka Vyvgart
- mučnina

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije tijekom ili nakon infuzije
  - oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka
  - bljedilo, slab i ubrzan puls, ili osjećaj gubitka svijesti
  - iznenadni osip, svrbež ili koprivnjaču.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Vyvgart

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice i/ili tekućina u bočici promijeni boju.

Lijek treba upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja, a infuziju (kap po kap, tj. drip) treba završiti unutar 4 sata od razrjeđivanja. Ostavite razrijeđeni lijek da dosegne sobnu temperaturu prije primjene. Infuziju treba završiti unutar 4 sata nakon vađenja iz hladnjaka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Vyvgart sadrži

Djelatna tvar je efgartigimod alfa.

- Jedna bočica od 20 ml sadrži 400 mg efgartigimoda alfa (20 mg/ml).

Drugi sastojci su:

- natrijev dihidrogenfosfat hidrat
- natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
- natrijev klorid
- argininklorid
- polisorbat 80 (E433)
- voda za injekcije

### Kako Vyvgart izgleda i sadržaj pakiranja

Vyvgart je dostupan kao sterilni koncentrat za intravensku (IV) infuziju (20 ml u bočici – pakiranje od 1 bočice).

Vyvgart je tekućina, bezbojna do blago žuta, bistra do gotovo bistra.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

argenx BV

Industriepark-Zwijnaarde 7

9052 Gent

Belgija

### Proizvođač

Propharma Group The Netherlands

Schipholweg 73

2316 ZL Leiden

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien/Eesti**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

argenx Germany GmbH  
Tel: 08001803963  
medinfode@argenx.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

argenx BV  
Tel: 8006 5101  
medinfoMT@argenx.com

**Nederland**

argenx BV  
Tel: 0800 0232882  
medinfoNL@argenx.com

**Norge**

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

**Österreich**

argenx BV  
Tel: 0800 017936  
medinfoAT@argenx.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

argenx BV  
Tel: 0800 360 912  
medinfoRO@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  
medinfocyp@argenx.com

**Latvija**

argenx BV  
Tel: 80 205 267  
medinfolv@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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

## Upute za uporabu za zdravstvene radnike koji rukuju lijekom Vyvgart

### 1. Kako se Vyvgart dobavlja?

Jedna bočica sadrži 400 mg efgartigimoda alfa u koncentraciji od 20 mg/ml, koji se razrjeđuje 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida.

### 2. Prije primjene

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba izvesti u skladu s pravilima dobre prakse, posebno u pogledu aseptičnosti.

Vyvgart za primjenu mora pripremiti kvalificirani zdravstveni radnik korištenjem aseptičke tehnike.

Pomoću formule u donjoj tablici izračunajte sljedeće:

- Potrebna doza lijeka Vyvgart na temelju tjelesne težine bolesnika u preporučenoj dozi od 10 mg/kg. Za bolesnike tjelesne težine preko 120 kg za izračunavanje doze koristite tjelesnu težinu od 120 kg. Maksimalna ukupna doza po infuziji iznosi 1200 mg. Svaka bočica sadrži 400 mg efgartigimoda alfa u koncentraciji od 20 mg/ml.
- Potreban broj bočica.
- Volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida. Ukupni volumen razrijeđenog lijeka iznosi 125 ml.

**Tablica 1. Formula**

Korak 1 – Izračunajte dozu (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{težina (kg)}$
Korak 2 – Izračunajte volumen koncentrata (ml)	$\text{doza (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Korak 3 – Izračunajte broj bočica	$\text{volumen koncentrata (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Korak 4 – Izračunajte volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida (ml)	$125 \text{ ml} - \text{volumen koncentrata (ml)}$

### 3. Priprema i primjena

- Nemojte primjenjivati Vyvgart u obliku brze intravenske ili bolus injekcije.
- Vyvgart se smije primijeniti samo putem intravenske infuzije kako je opisano u nastavku.

#### Priprema

- Vizualno provjerite je li sadržaj bočice bistar do blago opalescentan, bezbojan do blago žut i bez krutih čestica. Ako se uoče vidljive čestice i/ili tekućina u bočici promijeni boju, bočica se mora baciti. Nemojte tresti bočice.
- Koristeći aseptičku tehniku tijekom pripreme razrijeđene otopine:
  - Lagano povucite potrebnu količinu lijeka Vyvgart iz odgovarajućeg broja bočica sterilnom štrcaljkom i iglom. Odbacite sve djelomično iskorištene ili prazne bočice.
  - Prenesite izračunatu dozu lijeka u vrećicu za infuziju.
  - Povučenu količinu lijeka razrijedite dodavanjem izračunate količine 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida kako bi se dobio ukupni volumen od 125 ml.
  - Lagano okrenite vrećicu za infuziju u kojoj se nalazi razrijeđeni lijek **bez protresanja** kako biste osigurali temeljito miješanje lijeka i otopine za razrjeđivanje.



- Otopina efgartigimoda alfa razrijeđena s otopinom natrijevog klorida za injekciju koncentracije 9 mg/ml (0,9 %) može se primijeniti s pomoću polietilenske (PE), poli(vinilkloridne) (PVC), etilenvinilacetatne (EVA) vrećice i vrećice od etilenskog/polipropilenskog kopolimera (vrećice od poliolefina), kao i s PE, PVC i infuzijskim linijama od poliuretana/polipropilena, zajedno s poliuretanskim (PUR) ili PVC filtrima s poli(etersulfonskim) (PES) ili poli(viniliden fluoridnim) (PVDF) membranama.

### **Primjena**

- Zdravstveni radnik mora primijeniti Vyvgart putem intravenske infuzije. Nemojte primjenjivati u obliku brze ili bolus injekcije.
- Prije primjene vizualno pregledajte otopinu radi moguće prisutnosti čestica.
- Primijenite infuzijom ukupno 125 ml razrijeđenog lijeka tijekom 1 sata uz primjenu filtra od 0,2 µm. Primijenite cijelu količinu otopine. Nakon primjene lijeka, infuzijsku liniju treba isprati 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida.
- Primijeniti odmah nakon razrjeđivanja, a infuziju razrijeđene otopine treba završiti unutar 4 sata od razrjeđivanja.
- Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost za vrijeme primjene tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja za vrijeme primjene odgovornost su korisnika. Ne zamrzavati. Ostavite razrijeđeni lijek da dosegne sobnu temperaturu prije primjene. Dovršite infuziju unutar 4 sata nakon vađenja iz hladnjaka. Razrijeđeni lijek ne smije se zagrijavati na bilo koji drugi način osim putem okolnog zraka.
- Ako se pojavi reakcija na infuziju, infuziju treba davati sporije, privremeno prekinuti ili potpuno obustaviti.
- Drugi lijekovi se ne smiju ubrizgavati u bočne otvore za infuziju ili miješati s lijekom Vyvgart.

### **4. Posebne mjere za rukovanje i skladištenje**

Bočice čuvajte u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do trenutka uporabe. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju efgartigimod alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Vyvgart i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vyvgart
3. Kako primjenjivati Vyvgart
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyvgart
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Vyvgart i za što se koristi**

##### **Što je Vyvgart**

Vyvgart sadrži djelatnu tvar efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se veže za protein u tijelu koji se zove neonatalni Fc receptor (FcRn) i blokira ga. Blokiranjem receptora FcRn, efgartigimod alfa smanjuje razinu autoprotutijela imunoglobulina G (IgG), koja su zapravo proteini imunološkog sustava koji greškom napadaju dijelove vlastitog tijela osobe.

##### **Za što se koristi Vyvgart**

Vyvgart se koristi zajedno sa standardnom terapijom za liječenje odraslih osoba s generaliziranom miastenijom gravis (gMG), autoimunom bolešću koja uzrokuje slabost mišića. gMG može utjecati na više mišićnih skupina u cijelom tijelu. Stanje može dovesti i do kratkog daha, ekstremnog umora i poteškoća s gutanjem.

U bolesnika s gMG-om, IgG autoprotutijela napadaju i oštećuju proteine na živcima koji se nazivaju acetilkolinski receptori. Zbog ovog oštećenja, živci nisu u stanju natjerati mišiće da se normalno kontrahiraju, što dovodi do slabosti mišića i poteškoća u kretanju. Vezivanjem na protein neonatalni Fc receptor i smanjenjem razine autoprotutijela, Vyvgart može poboljšati sposobnost kontrakcije mišića i smanjiti simptome bolesti i njihov utjecaj na svakodnevne aktivnosti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vyvgart**

##### **Nemojte primjenjivati Vyvgart**

- ako ste alergični na efgartigimod alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Vyvgart.

Klasa V prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA)

Vaš liječnik Vam možda neće propisati ovaj lijek ako ste na respiratoru zbog slabosti mišića (miastenična kriza) uslijed gMG-a.

#### Infekcije

Liječenje lijekom Vyvgart može smanjiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije. Stoga, prije nego počnete primjenjivati Vyvgart, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve infekcije.

#### Reakcije na injekciju i alergijske reakcije

Vyvgart sadrži protein koji kod nekih ljudi može izazvati reakcije poput osipa i svrbeža. Vyvgart može izazvati anafilaktičku reakciju (ozbiljnu alergijsku reakciju). Ako osjetite alergijske reakcije kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti, ili osip na koži tijekom ili nakon primanja injekcije, odmah obavijestite svog liječnika.

#### Imunizacije (cijepjenja)

Obavijestite svog liječnika ako ste primili cjepivo u posljednja 4 tjedna ili ako se planirate cijepiti u bliskoj budućnosti.

#### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost lijeka Vyvgart nisu utvrđene u ovoj populaciji.

#### **Starije osobe**

Za liječenje bolesnika starijih od 65 godina nisu potrebne posebne mjere opreza.

#### **Drugi lijekovi i Vyvgart**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

#### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da Vyvgart utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **Vyvgart sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **Vyvgart sadrži polisorbit**

Ovaj lijek sadrži 2,7 mg polisorbita 20 u jednoj bočici, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbiti mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

### **3. Kako primjenjivati Vyvgart**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### **Koju dozu lijeka Vyvgart ćete primati i koliko često**

Preporučena doza je 1000 mg u ciklusima od jedne injekcije tjedno tijekom 4 tjedna. Vaš liječnik će odrediti jesu li potrebni daljnji ciklusi liječenja.

Ako ste već na intravenskom liječenju lijekom Vyvgart i želite prijeći na Vyvgart za supkutanu (potkožnu) primjenu, na početku sljedećeg ciklusa liječenja trebate primiti supkutanu injekciju umjesto intravenske infuzije.

### **Ubrizgavanje lijeka Vyvgart**

Vyvgart se daje ubrizgavanjem pod kožu (*supkutano/potkožno*). Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti o tome možete li Vi ili Vaš njegovatelj davati injekciju lijeka Vyvgart nakon odgovarajuće obuke. Prvo samostalno davanje injekcije treba obaviti pred liječnikom. Važno je da ne pokušavate ubrizgati lijek Vyvgart prije nego što Vas o tome pouči zdravstveni radnik.

Ako Vi ili Vaš njegovatelj dajete injekciju lijeka Vyvgart, morate pažljivo pročitati upute za primjenu na kraju ove upute o lijeku i pridržavati ih se (pogledajte „**Važne upute za uporabu**”). Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako imate bilo kakvih pitanja o davanju injekcije.

### **Ako primijenite više lijeka Vyvgart nego što ste trebali**

Budući da se lijek Vyvgart daje u bočici za jednokratnu uporabu, malo je vjerojatno da ćete primijeniti previše lijeka. Međutim, ako ste zabrinuti, obratite se za savjet svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Ako ste propustili dozu ili ste zaboravili primijeniti Vyvgart**

Vodite računa kada trebate primijeniti svoju sljedeću dozu. Važno je da lijek Vyvgart primjenjujete točno onako kako Vam je liječnik propisao.

- Ako propustite uzeti dozu u roku od tri dana od dana kada ste je trebali uzeti, uzmite dozu čim se sjetite i zatim slijedite svoj prvobitni raspored doziranja.
- Ako ste propustili uzeti dozu duže od tri dana, pitajte svog liječnika kada ćete uzeti sljedeću dozu.
- Ako zaboravite termin, odmah se obratite svom liječniku za savjet.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete primjenjivati Vyvgart**

Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Vyvgart može uzrokovati povratak simptoma generalizirane miastenije gravis. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prekinete primjenu lijeka Vyvgart. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućim nuspojavama i rizicima. Vaš liječnik će Vas htjeti i pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike i prednosti lijeka Vyvgart prije liječenja.

### **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:**

Znakove ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije) kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti ili osip na koži tijekom ili nakon injekcije.

Ako niste sigurni što su nuspojave navedene u nastavku, zamolite svog liječnika da Vam ih objasni.

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa i grla (gornjeg dijela dišnog sustava)

- reakcije na mjestu primanja injekcije, koje mogu uključivati crvenilo, svrbež, bol. Ove reakcije na mjestu ubrizgavanja obično su blage do umjerene i obično se javljaju u roku od jednog dana nakon davanja injekcije.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol ili peckanje tijekom mokrenja, što može biti znak infekcije mokraćnog sustava
- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- bol u mišićima (mialgija)
- mučnina

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije tijekom ili nakon injekcije
  - oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka
  - bljedilo, slab i ubrzan puls, ili osjećaj gubitka svijesti
  - iznenadni osip, svrbež ili koprivnjača

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Vyvgart**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Ako je potrebno, neotvorene bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) do 3 dana. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi neotvorene bočice mogu se vratiti u hladnjak. Ukupno vrijeme izvan hladnjaka i na sobnoj temperaturi ne smije biti duže od 3 dana.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Vyvgart sadrži**

- Djelatna tvar je efgartigimod alfa. Jedna bočica sadrži 1000 mg efgartigimoda alfa u 5,6 ml. Jedan ml sadrži 180 mg efgartigimoda alfa.
- Drugi sastojci su: ljudska rekombinantna hijaluronidaza (rHuPH20), L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbitat 20 (E432), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „Vyvgart sadrži natrij”.

### **Kako Vyvgart izgleda i sadržaj pakiranja**

Vyvgart je blago žuta, bistra do blago zamućena otopina spremna za uporabu koja se isporučuje kao otopina za supkutanu injekciju.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien/Eesti**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

argenx BV  
Tel: 8006 5101  
medinfomt@argenx.com

### **Deutschland**

argenx Germany GmbH  
Tel: 08001803963  
medinfode@argenx.com

### **Nederland**

argenx BV  
Tel: 0800 0232882  
medinfo@argenx.com

### **Ελλάδα**

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

### **Norge**

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

### **España**

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

### **Österreich**

argenx BV  
Tel: 0800 017936  
medinfo@argenx.com

### **France**

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

### **Polska**

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

### **Hrvatska**

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

### **Portugal**

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

**Latvija**

argenx BV  
Tel: 80 205 267  
medinfolv@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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

---

### Važne upute za uporabu

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju  
efgartigimod alfa  
Supkutana (potkožna) primjena

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prije ubrizgavanja lijeka Vyvgart obavezno pročitajte i dobro se upoznajete s ovim uputama za uporabu.

Ako ste Vi ili Vaš njegovatelj voljni primjenjivati lijek Vyvgart, zdravstveni radnik će Vas uputiti kako davati injekciju lijeka Vyvgart. Prije prve primjene zdravstveni radnik treba pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno pripremiti i dati injekciju lijeka Vyvgart. Smatra se da je nužno demonstrirati pravilnu samostalnu primjenu pod nadzorom zdravstvenog radnika. Važno je da Vi ili Vaš njegovatelj ne pokušavate ubrizgavati lijek prije nego što prođete obuku i ako niste sigurni da razumijete kako upotrijebiti lijek Vyvgart. Obratite se svom zdravstvenom radniku ako imate bilo kakvih pitanja.

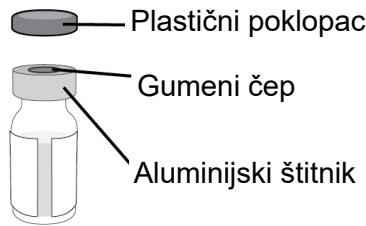
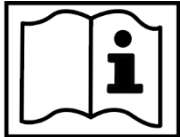
### Važne informacije koje morate znati prije supkutanog ubrizgavanja lijeka Vyvgart

- **Samo za supkutanu primjenu.**
- Bočica je samo za jednokratnu uporabu. **Nemojte** spremati bočice, čak i ako nisu prazne.
- **Nemojte** upotrebljavati bočicu ako primijetite neuobičajenu zamućenost ili vidljive čestice. Lijek mora imati blagu žutu boju i biti bistar do blago zamućen.
- **Nemojte** tresti bočicu tijekom rukovanja.
- **Nemojte** upotrebljavati oštećene bočice ili bočice bez zaštitne kapice. Oštećene bočice ili bočice bez kapice prijavite i vratite u ljekarnu.

### Čuvanje lijeka Vyvgart

- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- **Ne** zamrzavati.
- Ako je potrebno, neotvorene bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) do 3 dana. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi neotvorene bočice mogu se vratiti u hladnjak. Ukupno vrijeme izvan hladnjaka i na sobnoj temperaturi ne smije prelaziti 3 dana.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.


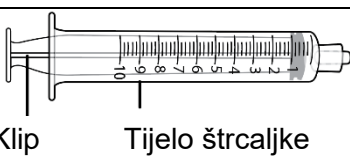
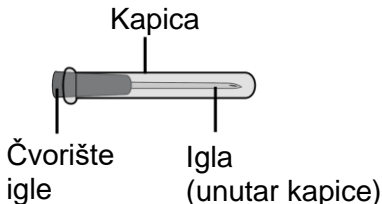
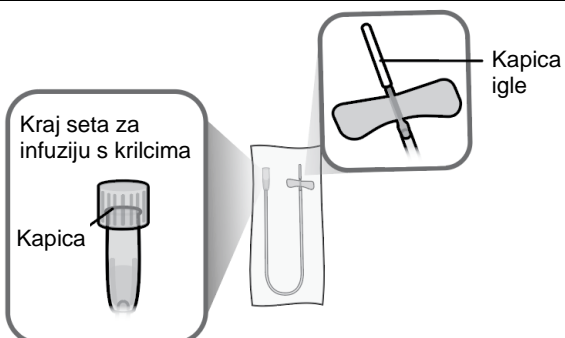

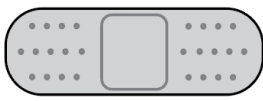

### Sadržaj pakiranja

1 bočica koja sadrži lijek Vyvgart	
Uputa o lijeku i upute za uporabu lijeka Vyvgart	

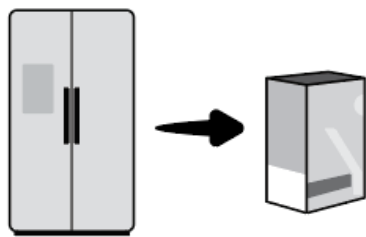


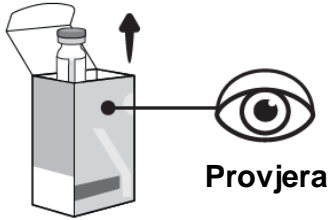

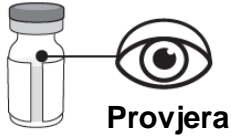


## Dodatni pribor nije uključen

Dodatni pribor čuvajte na sobnoj temperaturi i suhom mjestu

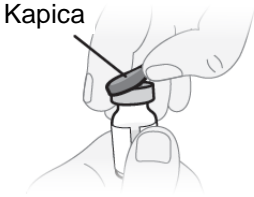


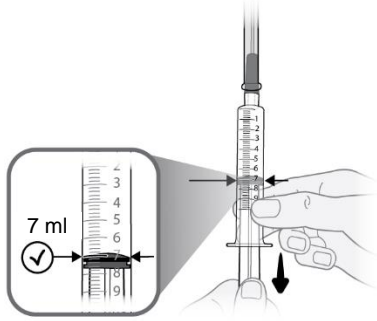
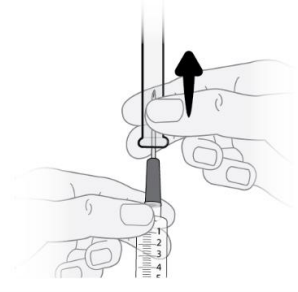
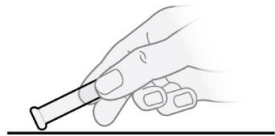
Tupferi natopljeni alkoholom	
Štrcaljka 10 ml	
Igla za prijenos promjera 18 G, duljine $\geq 38$ mm	
Set za infuziju s krilcima promjera 25 G, cjevčica od 30 cm, maksimalni volumen za pripremu od 0,4 ml	
Sterilna gaza	
Flaster	
Spremnik za oštre predmete	

## Priprema pribora

<b>1. korak</b> Izvadite kutiju s bočicama iz hladnjaka.	
---	--

<p><b>2. korak</b> Izvadite bočicu iz kutije i provjerite:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• da bočica nije napuknuta ili slomljena, da joj ne nedostaje zaštitna kapica ili da nema nikakve znakove oštećenja,</li> <li>• da nije istekao rok valjanosti.</li> </ul> <p>Ako bilo koji navedeni uvjet nije ispunjen, <b>nemojte</b> ubrizgavati lijek i prijavite te informacije ljekarni.</p>	
<p><b>3. korak</b> Pričekajte najmanje 15 minuta da se bočica prirodno zagrije na sobnu temperaturu.</p> <p>Provjerite je li lijek u bočici blago žute boje, bistar do blago zamućen i ima li vidljivih čestica.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nemojte</b> pokušavati zagrijati bočicu na bilo koji drugi način osim da stoji na sobnoj temperaturi.</li> <li>• <b>Ne</b> tresite bočicu.</li> </ul> </div>	 <hr/> 
<p><b>4. korak</b> Prikupite sav navedeni dodatni pribor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 tupfera natopljena alkoholom</li> <li>• 1 štrcaljku od 10 ml</li> <li>• 1 iglu za prijenos promjera 18 G</li> <li>• 1 set za infuziju s krilcima promjera 25 G x 30 cm</li> <li>• 1 sterilnu gazu</li> <li>• 1 flaster</li> <li>• 1 spremnik za oštre predmete (pogledajte 28. korak)</li> </ul>	
<p><b>5. korak</b> <b>5a.</b> Očistite radno područje.</p> <p><b>5b.</b> Operite ruke sapunom i temeljito ih osušite.</p>	<p>5a)</p>  <hr/> <p>5b)</p> 

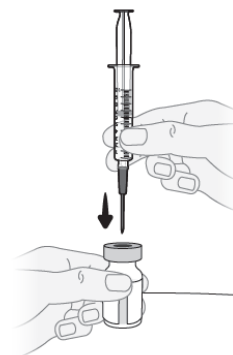
## Priprema štrcaljke

<p><b>6. korak</b> Skinite plastičnu zaštitnu <i>flip-off</i> kapicu s bočice.</p> <p>Aluminijski štitnik treba ostati na mjestu.</p>	
<p><b>7. korak</b> Očistite gumeni čep novim tupferom natopljenim alkoholom.</p> <p>Ostavite da se prirodno osuši na zraku najmanje 30 sekundi. <b>Nemojte</b> puhati u gumeni čep.</p>	
<p><b>8. korak</b> Odmotajte štrcaljku i iglu za prijenos. Gurnite iglu za prijenos na štrcaljku i zakrenite je u smjeru kazaljke na satu dok igla ne bude čvrsto spojena sa štrcaljkom.</p> <div data-bbox="236 927 890 1003" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>Ne dodirujte vrh štrcaljke ili dno igle kako biste izbjegli prijenos klica i rizik od infekcije.</p></div>	
<p><b>9. korak</b> Polako povucite klip i uvucite zrak u štrcaljku do 7 ml.</p>	
<p><b>10. korak</b> <b>10a.</b> Držite štrcaljku na čvorištu igle tj. na mjestu na kojem je štrcaljka spojena s iglom. <b>10b.</b> Uхватите kapicu igle za prijenos i pažljivo skinite kapicu igle tako da je povučete ravno i od sebe. <b>10c.</b> Stavite kapicu igle za prijenos na čistu i ravnu površinu.</p> <div data-bbox="236 1742 906 1966" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nemojte</b> bacati kapicu. Nakon uporabe morat ćete vratiti kapicu i ukloniti iglu za prijenos. Sačuvajte iglu u sterilnom stanju:</li><li>• <b>Nemojte</b> dodirivati iglu ili vrh igle.</li><li>• <b>Nemojte</b> stavljati iglu na neku površinu nakon uklanjanja kapice.</li></ul></div>	<p>10b)</p>  <p>10c)</p> 

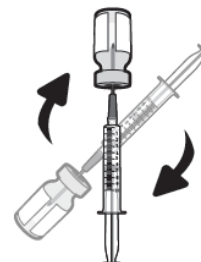
**11. korak**

Uspravno držite bočicu na ravnoj površini i umetnite iglu za prijenos kroz središte dezinficiranog gumenog čepa.

**Nemojte** probijati gumeni čep bočice više od jedanput kako biste izbjegli curenje.

**12. korak**

Okrenite bočicu naopako dok iglu za prijenos držite u bočici.

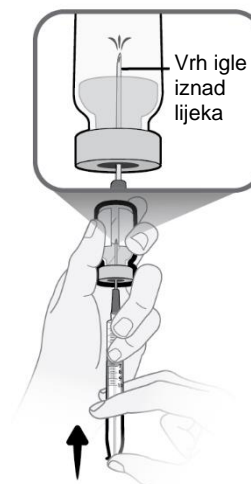
**13. korak**

**13a.** Provjerite je li igla za prijenos u bočici usmjerena prema gore s vrhom igle iznad otopine lijeka.

**13b.** Lagano pritisnite klip kako biste sav zrak iz štrcaljke ubrizgali u prazan prostor iznad otopine lijeka u bočici.

**13c.** Držite prst na klipu štrcaljke.

**Nemojte** ubrizgavati zrak u otopinu lijeka jer to može stvoriti mjehuriće zraka ili pjenu.

**14. korak**

Napunite štrcaljku na sljedeći način:

**14a.** Prstom pritisnite klip štrcaljke i gurnite vrh igle za prijenos u otopinu lijeka u vratu bočice (blizu kapice bočice) tako da vrh igle bude potpuno prekriven otopinom.

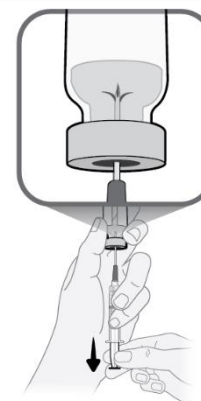
**14b.** Polako povucite klip, držeći vrh igle za prijenos u otopini kako biste izbjegli mjehuriće zraka i pjenu u štrcaljki.

**Napunite štrcaljku cijelim sadržajem bočice.**

14a)



14b)



**15. korak**

Uklonite velike mjehuriće zraka, ako postoje.

**15a.** Držite iglu za prijenos u bočici i provjerite ima li u štrcaljki velikih mjehurića zraka.

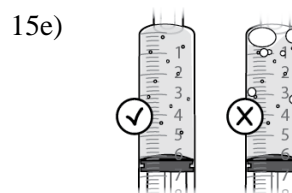
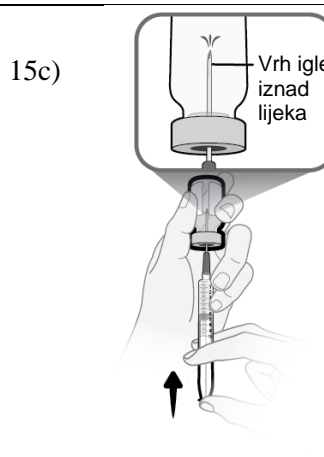
**15b.** Uklonite velike mjehuriće zraka tako da lagano lupkate prstima po tijelu štrcaljke dok se mjehurići zraka ne podignu na vrh štrcaljke.

**15c.** Pomaknite vrh igle za prijenos iznad otopine lijeka i polako gurnite klip prema gore kako biste izbacili mjehuriće zraka iz štrcaljke.

**15d.** Kako biste uklonili preostalu otopinu lijeka iz bočice, ponovno gurnite vrh igle za prijenos u otopinu i polako povlačite klip dok cijeli sadržaj bočice ne bude u štrcaljki.

**15e.** Ponavljajte navedene korake dok ne uklonite velike mjehuriće zraka.

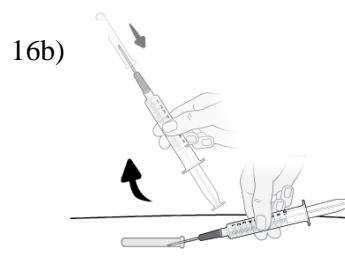
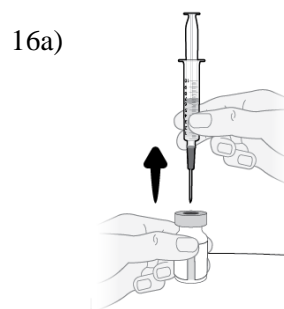
Ako ne možete ukloniti svu tekućinu iz bočice, okrenite bočicu uspravno kako biste dosegli preostalu količinu.

**16. korak**

**16a.** Okrenite bočicu u uspravan položaj i izvadite štrcaljku i iglu za prijenos iz bočice.

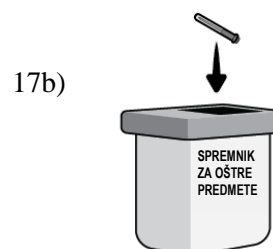
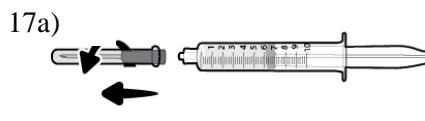
**16b.** Jednom rukom gurnite iglu za prijenos u kapicu i podignite prema gore kako biste pokrili iglu.

**16c.** Nakon što pokrijete iglu za prijenos, zakrenite kapicu igle za prijenos na štrcaljku kako biste je u potpunosti pričvrstili.

**17. korak**

**17a.** Blago povucite i zakrenite iglu za prijenos u smjeru suprotnom od kazaljke na satu kako biste je izvadili iz štrcaljke.

**17b.** Bacite (zbrinite) iglu za prijenos u spremnik za oštre predmete.



## Priprema za ubrizgavanje lijeka Vyvgart

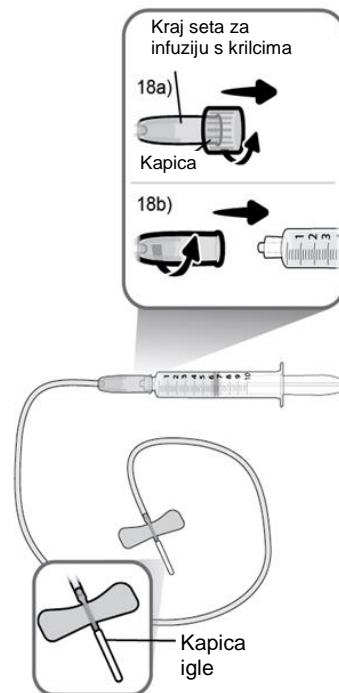
### 18. korak

**18a.** Skinite kapicu s kraja seta za infuziju s krilcima.

**18b.** Lagano gurnite i zakrenite kraj seta za infuziju s krilcima u smjeru kazaljke na satu na satu na štrcaljku dok se čvrsto ne spoji.

Konačna postavka štrcaljke treba izgledati kao na slici s desne strane.

- Ne dodirujte vrh štrcaljke.
- Ne skidajte kapicu igle.

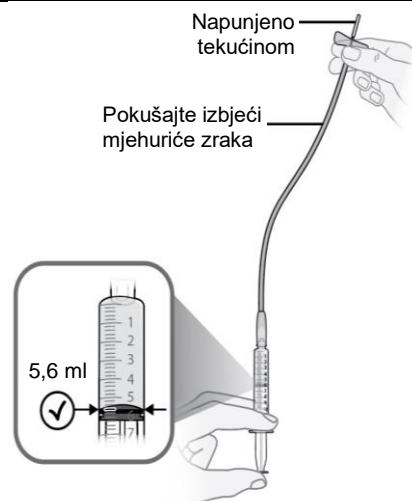


### 19. korak

**19a.** Napunite cijev seta za infuziju s krilcima laganim pritiskanjem klipa štrcaljke sve dok klip ne bude na oznaci 5,6 ml. Trebali biste vidjeti nešto tekućine na kraju igle.

**19b.** Postavite štrcaljku i pričvršćeni set za infuziju s krilcima na čistu i ravnu površinu.

**Nemojte** brisati višak otopine lijeka koja je izašla iz seta za infuziju tijekom punjenja cjevčice.



### 20. korak

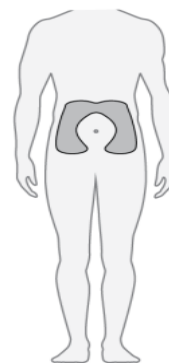
Odaberite mjesto ubrizgavanja

- na abdomenu (područje trbuha) koje je udaljeno najmanje 5 cm od pupka

Svaki put kada dajete injekciju odaberite drugo mjesto za ubrizgavanje (rotirajte) kako biste smanjili nelagodu.

Napomena:

**Nemojte** ubrizgavati lijek u područje koje je crveno, ima modrice, osjetljivo, tvrdo ili u područje na kojem se nalaze madeži ili ožiljci.



**21. korak**

Dezinficirajte mjesto ubrizgavanja novim tupferom koji je natopljen alkoholom. Kružnim pokretima prebrišite kožu iznutra prema van.

Ostavite da se mjesto osuši na zraku najmanje 30 sekundi.

**Ne dodirujte mjesto ubrizgavanja nakon dezinfekcije.**

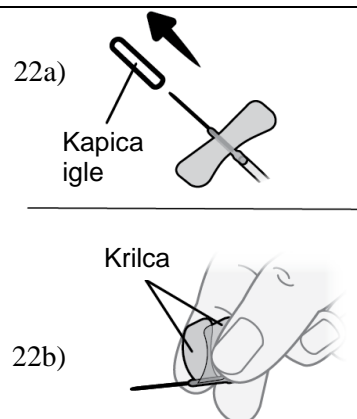
**Ubrizgavanje lijeka Vyvgart****22. korak**

**22a.** Pažljivo skinite kapicu igle sa seta za infuziju s krilcima.

**22b.** Krilca seta za infuziju preklopite prema gore i držite ih između palca i kažiprsta, a iglu ispod krilca.

Napomena:

Kako biste izbjegli infekciju, pazite da igla ne dođe u dodir s bilo čime prije umetanja u kožu.

**23. korak**

Slobodnom rukom uhvatite nabor kože oko dezinficiranog mjesta ubrizgavanja i podignite prema gore. Uхватite dovoljno kože da načinite oblik „šatora” u koji ćete umetnuti iglu.

**Nemojte** previše stezati kožu kako biste izbjegli nastanak modrica.

**24. korak**

Ubodite iglu u sredinu naboranog područja kože pod kutom od oko 45 stupnjeva.

Napomena:

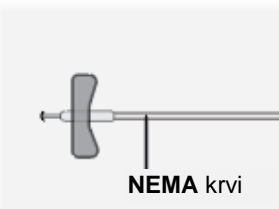
Igla se mora glatko umetnuti u kožu. Ako osjetite otpor, možete lagano povući iglu.

**25. korak**

Provjerite set za infuziju. Pazite da nema krvi.

Važno:

Ako vidite krv, lagano povucite iglu natrag bez vađenja igle iz kože.



### 26. korak

Ubrizgajte lijek ravnomjernim potiskivanjem klipa štrcaljke sve dok sav lijek ne izađe iz štrcaljke. To odgovara ubrizgavanju preporučene doze od 5,6 ml. Ubrizgavanje obično traje 30 do 90 sekundi.

Napomena:

- Ako osjetite nelagodu ili ako lijek teče natrag u infuzijsku cjevčicu, možete ubrizgavati sporije.
- U infuzijskoj cjevčici ostat će nešto tekućine koja se neće ubrizgati. To je normalno i preostali lijek može se baciti.



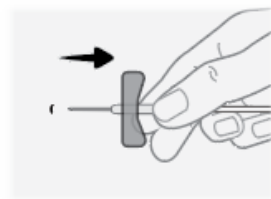
### 27. korak

**27a.** Nakon ubrizgavanja sve otopine, izvucite iglu iz kože.

**27b.** Prekrijte mjesto ubrizgavanja sterilnim oblogom, primjerice flasterom.

Napomena:

Ako se nakon uklanjanja igle pojavi kapljica krvi, **nemojte** se brinuti. To se može dogoditi ako igla zareže kožu tijekom uklanjanja. Sterilnim komadom gaze obrišite krv i lagano pritisnite. Ne smije doći do daljnjeg krvarenja. Stavite sterilni zavoj kako biste pokrili mjesto.



## Zbrinjavanje lijeka Vyvgart

### 28. korak

Bacite (zbrinite) set za infuziju s krilcima (s pričvršćenom iglom i štrcaljkom) i bočicu u spremnik za oštre predmete.

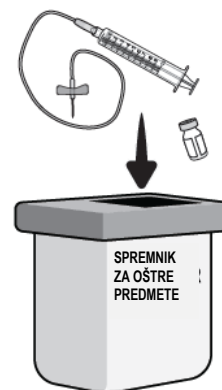
Ako **nemate** spremnik za zbrinjavanje oštih predmeta, možete upotrijebiti spremnik za kućanstvo pod sljedećim uvjetima:

- ako je izrađen od tvrde plastike;
- ako se može zatvoriti dobro prianjajućim poklopcem koji je otporan na probijanje i iz kojeg se oštri predmeti neće rasuti;
- ako je uspravan i stabilan;
- ako je nepropustan;
- ako je na odgovarajući način označen upozorenjem da se u njemu nalazi opasan otpad.

Zbrinite puni spremnik prema uputama zdravstvenog radnika ili ljekarnika.

Napomena:

Spremnik za oštre predmete uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.





## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki efgartigimod alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Vyvgart i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vyvgart
3. Kako primjenjivati Vyvgart
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vyvgart
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Vyvgart i za što se koristi**

##### **Što je Vyvgart**

Vyvgart sadrži djelatnu tvar efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se veže za protein u tijelu koji se zove neonatalni Fc receptor (FcRn) i blokira ga. Blokiranjem receptora FcRn, efgartigimod alfa smanjuje razinu autoprotutijela imunoglobulina G (IgG), koja su zapravo proteini imunološkog sustava koji greškom napadaju dijelove vlastitog tijela osobe.

##### **Za što se koristi Vyvgart**

Vyvgart se koristi zajedno sa standardnom terapijom za liječenje odraslih osoba s generaliziranom miastenijom gravis (gMG), autoimunom bolešću koja uzrokuje slabost mišića. gMG može utjecati na više mišićnih skupina u cijelom tijelu. Stanje može dovesti i do kratkog daha, ekstremnog umora i poteškoća s gutanjem.

U bolesnika s gMG-om, IgG autoprotutijela napadaju i oštećuju proteine na živcima koji se nazivaju acetilkolinški receptori. Zbog ovog oštećenja, živci nisu u stanju natjerati mišiće da se normalno kontrahiraju, što dovodi do slabosti mišića i poteškoća u kretanju. Vezivanjem na protein neonatalni Fc receptor i smanjenjem razine autoprotutijela, Vyvgart može poboljšati sposobnost kontrakcije mišića i smanjiti simptome bolesti i njihov utjecaj na svakodnevne aktivnosti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Vyvgart**

##### **Nemojte primjenjivati Vyvgart**

- ako ste alergični na efgartigimod alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Vyvgart.

Klasa V prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA)

Vaš liječnik Vam možda neće propisati ovaj lijek ako ste na respiratoru zbog slabosti mišića (miastenična kriza) uslijed gMG-a.

### Infekcije

Liječenje lijekom Vyvgart može smanjiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije. Stoga, prije nego počnete primjenjivati Vyvgart, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve infekcije.

### Reakcije na injekciju i alergijske reakcije

Vyvgart sadrži protein koji kod nekih ljudi može izazvati reakcije poput osipa i svrbeža. Vyvgart može izazvati anafilaktičku reakciju (ozbiljnu alergijsku reakciju). Ako osjetite alergijske reakcije kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti, ili osip na koži tijekom ili nakon primanja injekcije, odmah obavijestite svog liječnika.

### Imunizacije (cijepjenja)

Obavijestite svog liječnika ako ste primili cjepivo u posljednja 4 tjedna ili ako se planirate cijepiti u bliskoj budućnosti.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost lijeka Vyvgart nisu utvrđene u ovoj populaciji.

### **Starije osobe**

Za liječenje bolesnika starijih od 65 godina nisu potrebne posebne mjere opreza.

### **Drugi lijekovi i Vyvgart**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da Vyvgart utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **Vyvgart sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

### **Vyvgart sadrži polisorbit**

Ovaj lijek sadrži 2,1 mg polisorbita 80 u svakoj štrcaljki, što odgovara 0,4 mg/ml. Polisorbiti mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

## **3. Kako primjenjivati Vyvgart**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koju dozu lijeka Vyvgart ćete primati i koliko često**

Preporučena doza je 1000 mg u ciklusima od jedne injekcije tjedno tijekom 4 tjedna. Vaš liječnik će odrediti jesu li potrebni daljnji ciklusi liječenja.

Ako ste već na intravenskom liječenju lijekom Vyvgart i želite prijeći na Vyvgart za supkutanu (potkožnu) primjenu, na početku sljedećeg ciklusa liječenja trebate primiti supkutanu injekciju umjesto intravenske infuzije.

#### **Ubrizgavanje lijeka Vyvgart**

Vyvgart se daje ubrizgavanjem pod kožu (*supkutano/potkožno*). Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti o tome možete li Vi ili Vaš njegovatelj davati injekciju lijeka Vyvgart nakon odgovarajuće obuke. Prvo samostalno davanje injekcije treba obaviti pred liječnikom. Važno je da ne pokušavate ubrizgati lijek Vyvgart prije nego što Vas o tome pouči zdravstveni radnik.

Ako Vi ili Vaš njegovatelj dajete injekciju lijeka Vyvgart, morate pažljivo pročitati upute za primjenu na kraju ove upute o lijeku i pridržavati ih se (pogledajte „**Važne upute za uporabu**”). Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako imate bilo kakvih pitanja o davanju injekcije.

#### **Ako primijenite više lijeka Vyvgart nego što ste trebali**

Budući da se lijek Vyvgart daje u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu, malo je vjerojatno da ćete primijeniti previše lijeka. Međutim, ako ste zabrinuti, obratite se za savjet svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### **Ako ste propustili dozu ili ste zaboravili primijeniti Vyvgart**

Vodite računa kada trebate primijeniti svoju sljedeću dozu. Važno je da lijek Vyvgart primjenjujete točno onako kako Vam je liječnik propisao.

- Ako propustite uzeti dozu u roku od tri dana od dana kada ste je trebali uzeti, uzmite dozu čim se sjetite i zatim slijedite svoj prvobitni raspored doziranja.
- Ako ste propustili uzeti dozu duže od tri dana, pitajte svog liječnika kada ćete uzeti sljedeću dozu.
- Ako zaboravite termin, odmah se obratite svom liječniku za savjet.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete primjenjivati Vyvgart**

Privremeni ili trajni prekid liječenja lijekom Vyvgart može uzrokovati povratak simptoma generalizirane miastenije gravis. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prekinete primjenu lijeka Vyvgart. Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućim nuspojavama i rizicima. Vaš liječnik će Vas htjeti i pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4.   Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike i prednosti lijeka Vyvgart prije liječenja.

#### **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite sljedeće:**

Znakove ozbiljne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije) kao što su oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka, osjećaj gubitka svijesti ili osip na koži tijekom ili nakon injekcije.

Ako niste sigurni što su nuspojave navedene u nastavku, zamolite svog liječnika da Vam ih objasni.

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije nosa i grla (gornjeg dijela dišnog sustava)

- reakcije na mjestu primanja injekcije, koje mogu uključivati crvenilo, svrbež, bol. Ove reakcije na mjestu ubrizgavanja obično su blage do umjerene i obično se javljaju u roku od jednog dana nakon davanja injekcije.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bol ili peckanje tijekom mokrenja, što može biti znak infekcije mokraćnog sustava
- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- bol u mišićima (mialgija)
- mučnina

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije tijekom ili nakon injekcije
  - oticanje lica, usana, grla ili jezika što Vam otežava gutanje ili disanje, nedostatak zraka
  - bljedilo, slab i ubrzan puls, ili osjećaj gubitka svijesti
  - iznenadni osip, svrbež ili koprivnjača

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Vyvgart**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Neotvorenu napunjenu štrcaljku možete čuvati i na sobnoj temperaturi do 30 °C u originalnoj kutiji, tijekom jednokratnog razdoblja do najdulje 1 mjeseca nakon vađenja iz hladnjaka. Štrcaljku odložite u otpad ako se nije iskoristila unutar razdoblja od 1 mjeseca ili do datuma isteka roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi prvo.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Vyvgart sadrži**

- Djelatna tvar je efgartigimod alfa. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1000 mg efgartigimoda alfa u 5,0 ml. Jedan ml sadrži 200 mg efgartigimoda alfa.
- Drugi sastojci su: ljudska rekombinantna hijaluronidaza (rHuPH20), L-argininklorid, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbitat 80 (E433), natrijev klorid, saharoza, voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „Vyvgart sadrži natrij”.

### **Kako Vyvgart izgleda i sadržaj pakiranja**

Vyvgart je blago žuta, bistra do blago zamućena otopina spremna za uporabu koja se isporučuje kao otopina za supkutanu injekciju u napunjenoj štrcaljki.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

argenx BV  
Industriepark-Zwijnaarde 7  
9052 Gent  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### **België/Belgique/Belgien/Eesti**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Deutschland**

argenx Germany GmbH  
Tel: 08001803963  
medinfo@argenx.com

### **Nederland**

argenx BV  
Tel: 0800 0232882  
medinfo@argenx.com

### **Ελλάδα**

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

### **Norge**

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

### **España**

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

### **Österreich**

argenx BV  
Tel: 0800 017936  
medinfo@argenx.com

### **France**

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

### **Polska**

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

### **Hrvatska**

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

### **Portugal**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

argenx BV  
Sími: 800 4422  
medinfois@argenx.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

argenx BV  
Τηλ: 80 077122  
medinfocy@argenx.com

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

argenx BV  
Tel: 080 688955  
medinfosl@argenx.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

---

### **Važne upute za uporabu**

Vyvgart 1000 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
efgartigimod alfa  
Supkutana (potkožna) primjena

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Prije ubrizgavanja lijeka Vyvgart obavezno pročitajte i dobro se upoznajte s ovim uputama za uporabu.

Ako ste Vi ili Vaš njegovatelj voljni primjenjivati lijek Vyvgart, zdravstveni radnik će Vas uputiti kako davati injekciju lijeka Vyvgart. Prije prve primjene zdravstveni radnik treba pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno pripremiti i dati injekciju lijeka Vyvgart. Smatra se da je nužno demonstrirati pravilnu samostalnu primjenu pod nadzorom zdravstvenog radnika. Važno je da Vi ili Vaš njegovatelj ne pokušavate ubrizgavati lijek prije nego što prođete obuku i ako niste sigurni da razumijete kako upotrijebiti lijek Vyvgart. Obratite se svom zdravstvenom radniku ako imate bilo kakvih pitanja.

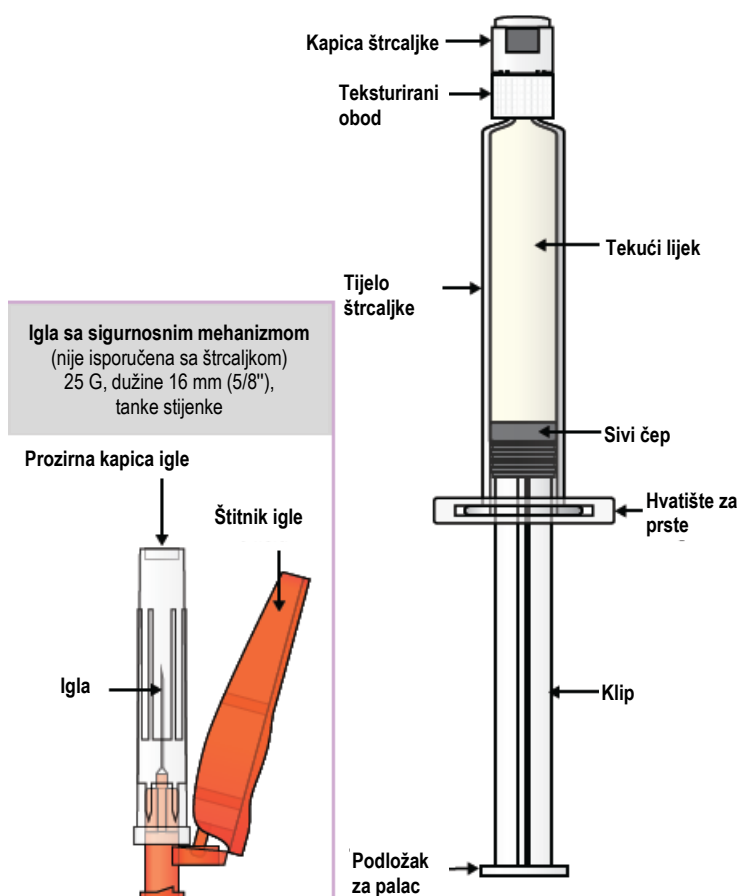
### **Važne informacije koje morate znati prije supkutanog ubrizgavanja lijeka Vyvgart**

- **Samo za supkutanu primjenu.**
- Napunjena štrcaljka je samo za jednokratnu uporabu i ne smije se ponovno upotrebljavati.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je bila na sobnoj temperaturi duže od 1 mjeseca.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je istekao rok valjanosti.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je napuknuta, slomljena, oštećena ili ako na njoj nedostaje kapica. Oštećene napunjene štrcaljke prijavite i vratite u ljekarnu.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je lijek promijenio boju ili sadrži krute čestice. Lijek mora biti bistar do blago žut. Prisutnost blage zamućenosti je normalna.
- **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.

### **Čuvanje Vyvgart napunjene štrcaljke**

- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
- **Ne** zamrzavati.
- Neotvorenu napunjenu štrcaljku možete čuvati i na sobnoj temperaturi do 30 °C u originalnoj kutiji, tijekom jednokratnog razdoblja do najdulje 1 mjeseca nakon vađenja iz hladnjaka. Štrcaljku odložite u otpad ako se nije iskoristila unutar razdoblja od 1 mjeseca ili do isteka roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi prvo.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

## Dijelovi napunjene štrcaljke



## Prikupljanje i provjera pribora

### **1. Vađenje kutije iz hladnjaka**

- 1.1. Izvadite kutiju s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka.
- 1.2. Izvadite 1 napunjenu štrcaljku iz kutije i vratite preostale napunjene štrcaljke natrag u hladnjak za kasniju uporabu.
- 1.3. Izvadite napunjenu štrcaljku iz podloška.

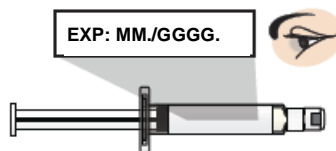
### **2. Provjera napunjene štrcaljke prije uporabe**

- 2.1. Provjerite rok valjanosti na napunjenoj štrcaljki.

**Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.

- 2.2. Provjerite stanje napunjene štrcaljke i njene kapice.

**Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je napuknuta, slomljena, oštećena ili ako na njoj nedostaje kapica.





**2.3.** Provjerite izgled lijeka u napunjenoj štrcaljki. Lijek mora biti proziran do svjetložute boje. Prisutnost blage zamućenosti je normalna.

**Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je lijek promijenio boju ili sadrži krute čestice.

### Priprema za ubrizgavanje

#### **3. Pričekajte da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu**

Stavite napunjenu štrcaljku na čistu ravnu površinu i pustite je da odstoji najmanje 30 minuta kako bi postigla sobnu temperaturu.



**Nemojte** pokušavati zagrijati napunjenu štrcaljku ni na koji drugi način.

**Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je bila na sobnoj temperaturi duže od 1 mjeseca.

#### **4. Prikupljanje pribora i pranje ruku**

**4.1.** Prikupite sljedeći pribor koji **ne** dolazi priložen uz napunjenu štrcaljku

• Iгла sa sigurnosnim mehanizmom



• Tupfer natopljen alkoholom



• Spremnik za oštre predmete



• Sterilna gaza i/ili zavoj (po potrebi)

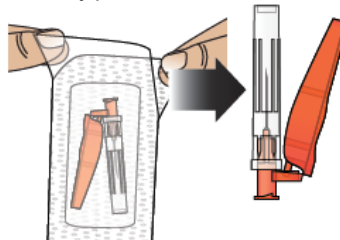


**4.2.** Operite ruke sapunom i vodom.

#### **5. Otkinute kapicu napunjene štrcaljke i pričvrstite iglu**

**5.1.** Pažljivo otvorite pakiranje igle, izvadite iglu. Bacite pakiranje u kućni otpad

Odljepite i izvadite

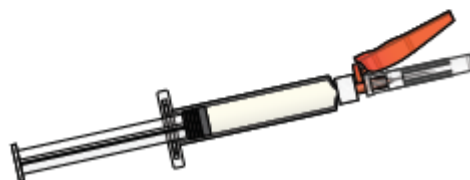
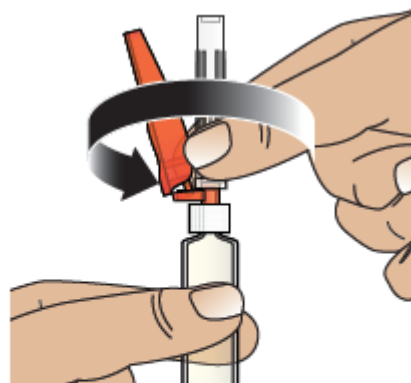
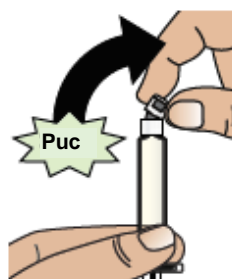


**5.2.** Savijte kapicu napunjene štrcaljke na jednu stranu kako biste je otkinuli i uklonili s napunjene štrcaljke.  
Bacite kapicu štrcaljke u kućni otpad i postavite napunjenu štrcaljku na čistu i ravnu površinu.

**Nemojte** dodirivati vrh napunjene štrcaljke nakon uklanjanja kapice.

**5.3.** Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom i pričvrstite iglu na napunjenu štrcaljku zakretanjem (u smjeru kazaljke na satu / udesno) dok ne osjetite otpor.

Igla je sada pričvršćena na napunjenu štrcaljku.



## 6. Odabir i čišćenje mjesta za ubrizgavanje u području trbuha

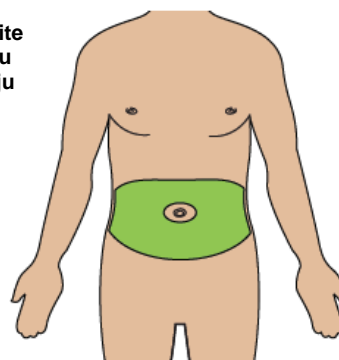
**6.1.** Odaberite mjesto za ubrizgavanje u području trbuha (abdomen) udaljeno najmanje 5 cm od pupka. Promijenite mjesto za ubrizgavanje pri svakoj primjeni lijeka.

**Nemojte** ubrizgavati u kožu koja je nadražena, crvena, ima modrice, inficirana je ili ima ožiljke. **Nemojte** ubrizgavati u venu. Napunjena štrcaljka namijenjena je samo za ubrizgavanje pod kožu (supkutano).

**6.2.** Očistite odabrano mjesto za ubrizgavanje tupferom natopljenim alkoholom i ostavite da se osuši na zraku.

**Nemojte** puhati na mjesto predviđeno za ubrizgavanje niti ga dodirivati nakon čišćenja.

Odaberite mjesto u području trbuha

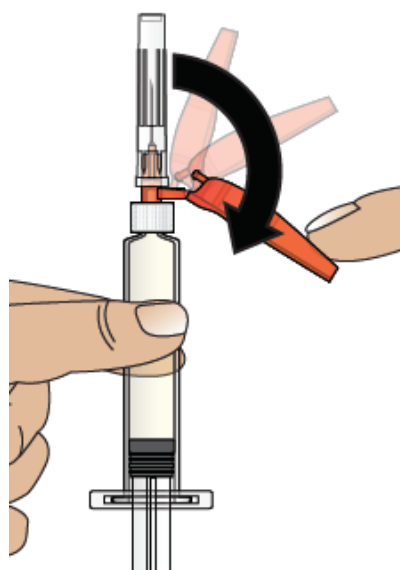


## Ubrizgavanje lijeka Vyvgart

### 7. Povlačenje štitnika za iglu unatrag i uklanjanje kapice igle

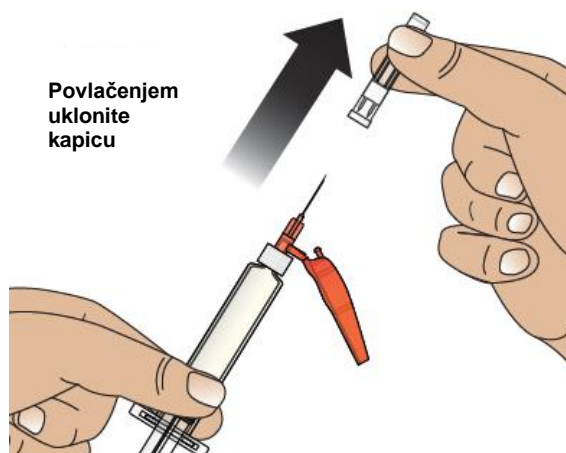
7.1. Povucite štitnik za iglu unatrag.

**Napomena:** štitnik za iglu upotrijebit će se nakon ubrizgavanja za pokrivanje igle i zaštitu od ozljeda ubodom igle



7.2. Držite tijelo napunjene štrcaljke i uklonite prozirnu kapicu igle tako da je povučete ravno s igle. Bacite kapicu igle u kućni otpad.

**Nemojte** vraćati kapicu igle natrag na iglu.

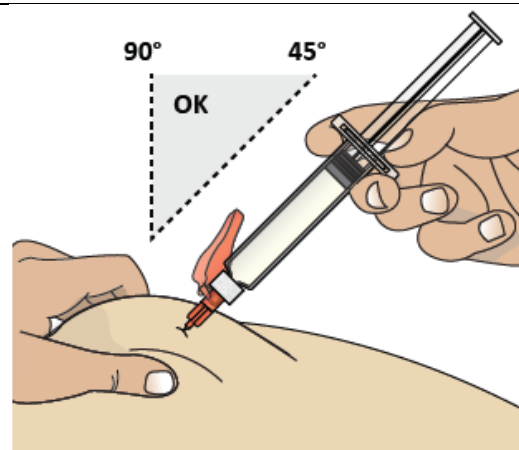


### 8. Ubrizgavanje

8.1. Uхватite očišćeno mjesto prstima u nabor.

Dok držite kožu, umetnite iglu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva u uhvaćeni nabor kože. Zatim otpustite kožu.

**Nemojte** prejako uhvatiti kožu jer to može uzrokovati modrice.



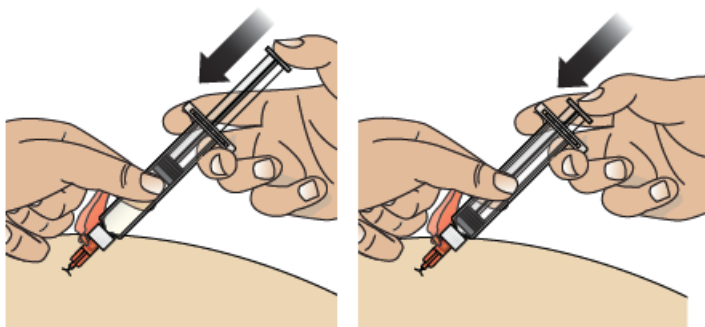
**8.2.** Polako pritisnite klip do kraja dok se ne zaustavi kako biste ubrizgali lijek. Ubrizgavanje cijelog lijeka trajat će približno 20 – 30 sekundi.

Osjetit ćete otpor dok pritišćete klip prema dolje. U slučaju nelagode, ubrizgavajte sporije.

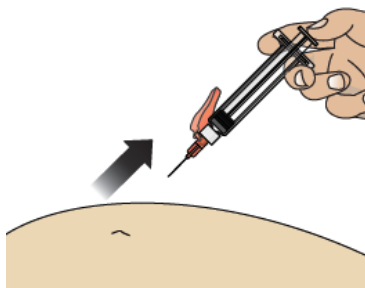
U redu je ako trebate privremeno zaustaviti ubrizgavanje ili promijeniti način na koji držite štrcaljku tijekom ubrizgavanja.

**Nemojte** pokušavati brzo potisnuti klip jer će ga tako postati teže potiskivati.

**8.3.** Nakon što ubrizgate sav tekući lijek, izvadite iglu iz kože tako da je izvučete ravno prema van bez promjene kuta.



Ubrizgavajte polako i ujednačeno tijekom približno 20 – 30 sekundi



## Odlaganje upotrijebljene štrcaljke u otpad

### **9. Pokrivanje igle i bacanje upotrijebljene štrcaljke**

**9.1.** Pažljivo gurnite štitnik za iglu preko igle dok ne sjedne na mjesto i ne pokrije iglu. To pomaže u sprječavanju ozljeda ubodom igle.

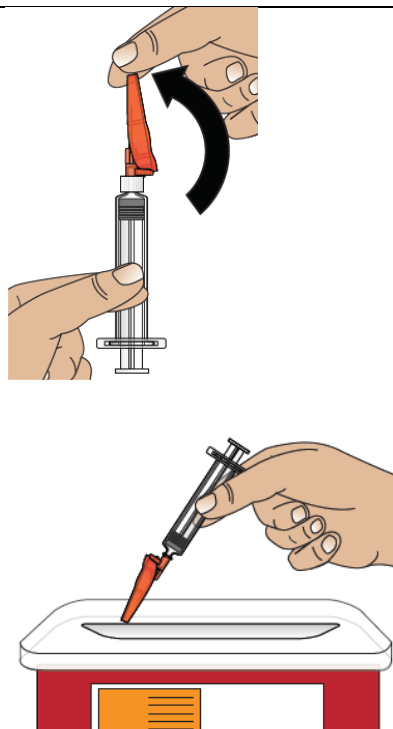
**Nemojte** vraćati kapicu igle natrag na iglu; za pokrivanje igle upotrijebite isključivo štitnik za iglu.


**9.2.** Bacite upotrijebljenu štrcaljku s pričvršćenom iglom u spremnik za oštre predmete odmah nakon uporabe.

**Nemojte** bacati (odlagati) iglu i štrcaljku zasebno u kućni otpad.

Ako **nemate** spremnik za oštre predmete, možete upotrijebiti spremnik za kućni otpad pod sljedećim uvjetima:

- ako je izrađen od tvrde plastike;
- ako se može zatvoriti dobro prianjajućim poklopcem koji je otporan na probijanje i iz kojeg se oštri predmeti neće rasuti;
- ako je uspravan i stabilan;
- ako je nepropustan;



<ul style="list-style-type: none"><li>• ako je na odgovarajući način označen upozorenjem da se u njemu nalazi opasan otpad.</li></ul> <p>Odložite puni spremnik u otpad prema uputama svog liječnika, medicinske sestre ili tehničara ili ljekarnika.</p>	
<p><b>10. Njega mjesta ubrizgavanja</b> Ako se na mjestu ubrizgavanja nalazi mala količina krvi ili tekućine, pritisnite gazu na njega dok krvarenje ne prestane. Ako je potrebno, možete zalijepiti mali flaster.</p>	

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za efgartigimod alfa, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o mučnini iz kliničkih ispitivanja i spontanih prijava uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između efgartigimoda alfa i mučnine barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je sukladno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže efgartigimod alfa.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za efgartigimod alfa, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) efgartigimod alfa nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.