

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyvgart 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 67,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efgartigimodu alfa u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

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

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

Podání

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

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

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

Infekce

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

Reakce na infuzi a hypersenzitivní reakce

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

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

Imunizace

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

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

Imunogenita

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

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

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

Léčba imunosupresivou a anticholinesterázou

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

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 67,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,4 % maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

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

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

^a Ze spontánních hlášení po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce a nejčastěji hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích (10,7 % [n = 9] pacientů léčených efgartigimodem alfa a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo) a infekce močových cest (9,5 % [n = 8] pacientů léčených efgartigimodem alfa a 4,8 % [n = 4] pacientů, kterým bylo podáváno placebo). Tyto infekce u pacientů, kteří dostávali efgartigimod alfa, byly mírné až středně závažné (≤ 2 . stupeň podle obecných

terminologických kritérií pro nežádoucí účinky [CTCAE]). Celkově byly infekce vyskytující se při léčbě hlášeny u 46,4 % (n = 39) pacientů léčených efgartigimodem alfa a u 37,3 % (n = 31) pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Medián doby od zahájení léčby do výskytu infekcí byl 6 týdnů. Incidence infekcí se s následnými léčebnými cykly nezvyšovala. K ukončení nebo dočasnému přerušení léčby z důvodu infekce došlo u méně než 2 % pacientů.

Bolest hlavy spojená s výkonem

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Účinnost efgartigimodu alfa byla měřena na základě škály činnosti každodenního života MG-ADL, která hodnotí vliv gMG na každodenní fungování. Celkové skóre se pohybuje od 0 do 24, přičemž vyšší skóre ukazuje na vyšší stupeň postižení. V této studii byl jako MG-ADL respondér označen

pacient s ≥ 2 bodovým snížením celkového skóre MG-ADL ve srovnání s výchozí hodnotou v léčebném cyklu po dobu nejméně 4 po sobě následujících týdnů, přičemž k prvnímu snížení došlo nejpozději 1 týden po poslední infuzi cyklu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

infuze prvního léčebného cyklu. V probíhající otevřené prodloužené studii byla nejbližší možná doba zahájení následných léčebných cyklů 7 týdnů.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

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

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Porucha funkce jater

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Kancerogenita a genotoxicita

Studie hodnotící kancerogenní a genotoxický potenciál efgartigimodu alfa nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Hydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pomocí vzorce v tabulce níže vypočítejte:

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

Tabulka 4. Vzorec

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

Ředění

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1674/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

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

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vyvgart 1 000 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Nažloutlý, čirý až opalizující, pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost efgartigimodu alfa u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

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

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

Infekce

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

Reakce na injekci a hypersenzitivní reakce

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

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

Imunizace

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

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

Imunogenita

V aktivně kontrolované studii ARGX-113-2001 byly u 12/110 (11 %) pacientů s gMG zjištěny preexistující protilátky, které se vážou na efgartigimod alfa. Protilátky proti efgartigimodu alfa byly

zjištěny u 19/55 (35 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně ve srovnání s 11/55 (20 %) pacienty léčenými intravenózní lékovou formou. Neutralizující protilátky byly zjištěny u 2 (4 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa subkutánně a u 2 (4 %) pacientů léčených efgartigimodem alfa intravenózně.

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

Léčba imunosupresivy a anticholinesterázou

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

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

* Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

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

^b Pouze subkutánní podání

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

^d Pouze intravenózní podání

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

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

Infekce

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

Bolest hlavy spojená s výkonem

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

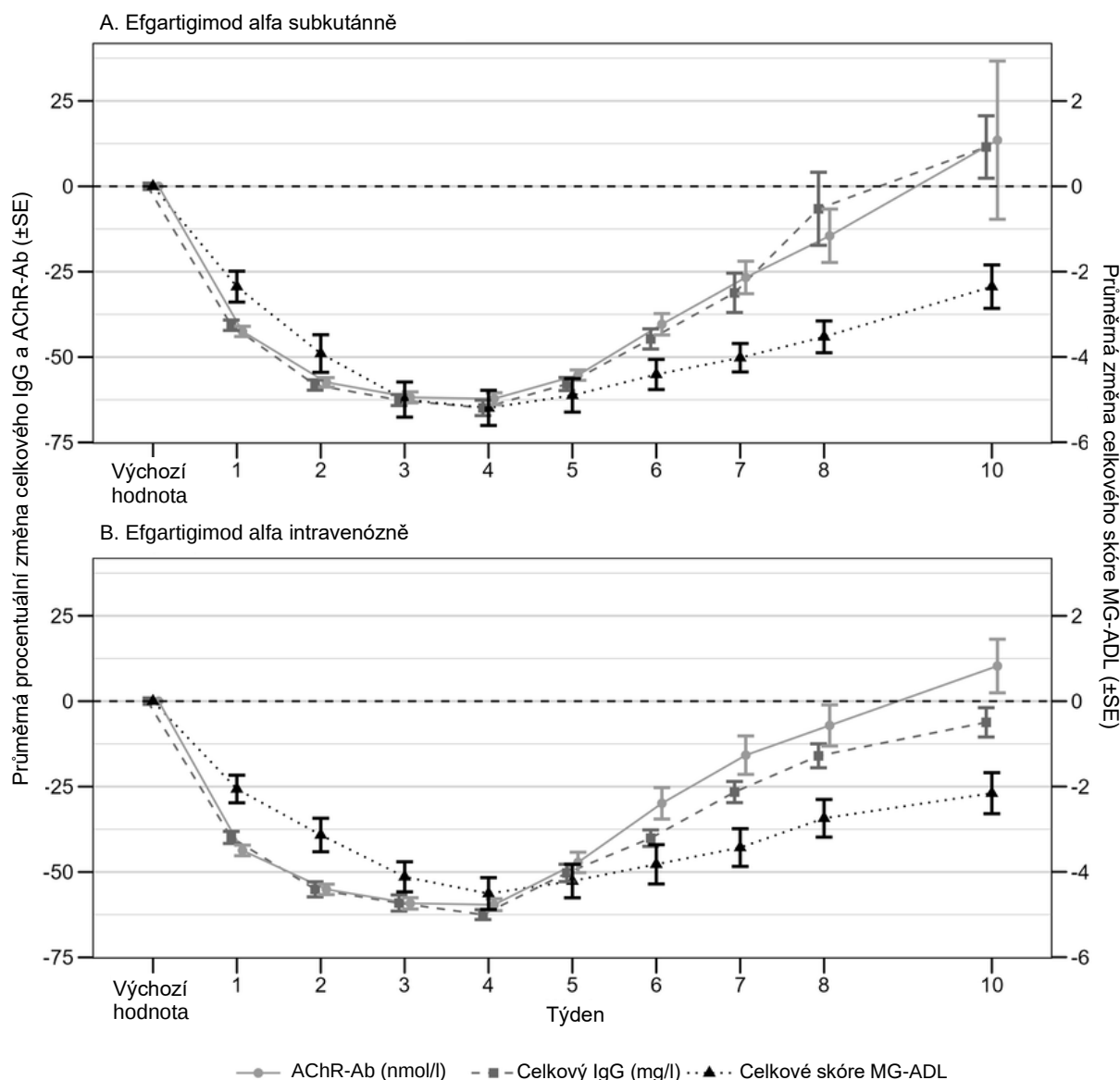
Intravenózní léčivá forma

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

Subkutánní léčivá forma

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

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



Klinická účinnost a bezpečnost

Intravenózní léčková forma

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CI = interval spolehlivosti;

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

Oboustranná přesná p-hodnota

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

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

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

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

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

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

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

Subkutánní léková forma

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

Celkem 110 pacientů bylo randomizováno a podstoupilo jeden cyklus podávání jednou týdně po dobu 4 týdnů, a to buď efgartigimodu alfa subkutánně v dávce 1 000 mg (n = 55), nebo efgartigimodu alfa

intravenózně v dávce 10 mg/kg (n = 55). Většina pacientů byla pozitivní na protilátky proti AChR (AChR-Ab): 45 pacientů (82 %) ve skupině s efgartigimodem alfa podávaným subkutánně a 46 pacientů (84 %) ve skupině s efgartigimodem alfa podávaným intravenózně. Všichni pacienti před screeningem užívali stabilní dávky léčby MG, která zahrnovala inhibitory AChE, steroidy nebo NSIST, a to buď v kombinaci, nebo samostatně.

Výchozí charakteristiky byly v jednotlivých léčebných skupinách podobné.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví, rasa a tělesná hmotnost

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Porucha funkce jater

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Kancerogenita a genotoxicita

Studie hodnotící kancerogenní a genotoxický potenciál efgartigimodu alfa nebyly provedeny.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

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

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1674/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

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