

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyvgart 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 20 ml conține efgartigimod alfa 400 mg (20 mg/ml).

Efgartigimod alfa este un fragment Fc derivat din imunoglobulină G1 (IgG1) recombinantă umană produsă în celulă ovariană de hamster chinezesc (COH) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 67,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Incolor până la ușor gălbui, transparent până la ușor opalescent, pH 6,7.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyvgart este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR).

4.2 Doze și mod de administrare

Efgartigimod alfa trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

Doze

Doza recomandată este de 10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă care va fi administrată în cicluri de perfuzare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient (vezi pct. 5.1).

În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior.

La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1 200 mg (3 flacoane) pe perfuzie (vezi pct. 6.6).

Doză omisă

Dacă nu puteți efectua perfuzia programată, tratamentul trebuie administrat cu până la 3 zile înainte sau după data programată. Ulterior, trebuie reluată schema de administrare inițială până la finalizarea ciclului de tratament. Dacă administrarea unei doze trebuie amânată mai mult de 3 zile, doza respectivă nu mai trebuie administrată pentru a vă asigura că nu administrați două doze consecutive într-un interval mai mic de 3 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea efgartigimod alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă. A nu se administra sub formă de injecție intravenoasă sau injecție în bolus. Înainte de administrare, acesta trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) conform descrierii de la pct. 6.6.

Acest medicament trebuie administrat în decurs de 1 oră. Tratamentul corespunzător pentru reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil înainte de administrarea efgartigimod alfa. În caz de reacții la administrarea perfuziei, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită (vezi pct. 4.4).

Administrare

- Inspectați soluția vizual pentru particule înainte de administrare.
- Perfuzăți în total 125 ml de medicament diluat în decurs de 1 oră, folosind un filtru de 0,2 µm. Administrați întreaga cantitate de soluție, amorsând întreaga linie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție la sfârșit.
- Vyvgart trebuie administrat imediat după diluare, iar perfuzia cu soluție diluată trebuie finalizată în decurs de 4 ore de diluare.
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela. Înainte de administrare, lăsați medicamentul diluat să ajungă la temperatura camerei. Încheiați perfuzarea în decurs de 4 ore de la scoaterea acesteia din frigider. Medicamentul diluat nu trebuie încălzit în nicio altă manieră decât în aerul ambiental.
- În caz de reacții la perfuzie, perfuzia trebuie administrată la o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită (vezi pct. 4.4).
- În porturile laterale ale perfuziei nu trebuie injectate alte medicamente sau amestecate cu Vyvgart.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienți din Clasa -V, conform clasificării Fundației americane pentru Miastenia Gravis (MGFA)

Tratamentul cu efgartigimod alfa la pacienții cu MGFA Clasa-V (adică criză miastenică), definită ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și efgartigimod alfa, și potențialele lor interacțiuni (vezi pct. 4.5).

Infecții

Deoarece efgartigimod alfa determină scăderea temporară a valorilor IgG, riscul de infecții poate crește (vezi pct. 4.8 și 5.1). Cele mai frecvente infecții observate în studiile clinice au fost infecții ale căilor respiratorii superioare și infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de infecție în timpul tratamentului cu Vyvgart. La pacienții cu o infecție activă, trebuie luat în considerare raportul beneficiu/risc de menținere sau de oprire a tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției. În cazul în care apar infecții grave, trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției.

Reacții legate de perfuzie și reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții legate de perfuzie, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau pruritul. În cadrul studiului clinic, reacțiile legate de perfuzie au fost ușoare până la moderate și nu au dus la întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 1 oră ulterior pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de perfuzie. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitatea reacției, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită și trebuie instituite măsuri adecvate de susținere. După remitere, trebuie reluată administrarea cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică. Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea Vyvgart trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate și reacții anafilactice și trebuie sfătuiți ca în cazul în care acestea apar să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Imunizări

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Nu se cunosc siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu aceste vaccinuri în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa. Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa.

Alte vaccinuri pot fi administrate în funcție de necesitate oricând în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa.

Imunogenitate

În cadrul unui studiu controlat cu placebo în regim dublu-orb, anticorpii existenți în prealabil care se leagă la efgartigimod alfa au fost detectați la 25/165 (15%) dintre pacienții cu gMG. Anticorpii induși de tratamentul cu efgartigimod alfa au fost detectați la 17/83 (21%) dintre pacienți. La 3 dintre acești 17 pacienți, anticorpii antimedicament (AAM) induși de tratament au persistat până la sfârșitul studiului. Anticorpii neutralizanți au fost detectați la 6/83 (7%) dintre pacienții cărora li s-a administrat Vyvgart, inclusiv la 3 pacienți cu AAM persistenți induși de tratament. Reluarea tratamentului nu a cauzat o creștere a incidenței sau a titrurilor de anticorpi antiefgartigimod alfa.

Aparent, nu a existat niciun impact al anticorpilor antiefgartigimod alfa asupra eficacității sau siguranței, nici asupra parametrilor farmacocinetici și farmacodinamici.

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține 67,2 mg de sodiu per flacon, echivalent cu 3,4% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult. Acest medicament va fi preparat ulterior pentru administrare cu soluție care conține sodiu (vezi pct. 6.6) și acest aspect trebuie avut în vedere în legătură cu aportul total de sodiu al pacientului din toate sursele, în fiecare zi.

Polisorbați

Acest medicament conține 4,1 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efgartigimod alfa poate reduce concentrațiile compușilor care se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn), adică, imunoglobuline, anticorpi monoclonali sau derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc al subclasei IgG. Dacă este posibil, se recomandă să amânați inițierea tratamentului cu aceste produse la 2 săptămâni după ultima doză din orice ciclu de tratament cu Vyvgart. Ca măsură de precauție, pacienții cărora li se administrează tratamentul cu aceste medicamente trebuie strict monitorizați pentru răspunsul de eficacitate așteptat cu aceste medicamente.

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatiche ale efgartigimod alfa.

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Potențiala interacțiune cu vaccinurile a fost studiată în cadrul unui model non-clinic care utilizează ca antigen hemocianina Keyhole-Limpet (KLH). Administrarea săptămânală de 100 mg/kg la maimuțe nu a afectat răspunsul imunitar la vaccinarea cu KLH. Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea efgartigimod alfa în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că anticorpii, inclusiv anticorpii monoclonali terapeutici, sunt transportați activ prin placentă (după 30 de săptămâni de sarcină) prin legarea la FcRn.

Efgartigimod alfa poate trece de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Deoarece este de așteptat ca efgartigimod alfa să scadă titrurile anticorpilor și să inhibe transferul de anticorpi materni către făt, se anticipează reducerea protecției pasive pentru nou-născut. Prin urmare, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile administrării vaccinurilor vii/vii-atenuate la nou-născuții expuși la efgartigimod alfa *in utero* (vezi pct. 4.4).

Tratamentul femeilor gravide cu Vyvgart trebuie luat în considerare numai dacă beneficiul clinic depășește riscurile.

Alăptarea

Nu există informații privind prezența efgartigimod alfa în laptele uman, a efectelor asupra copilului alăptat sau efectelor asupra lactației. Nu s-au efectuat studii la animale privind trecerea efgartigimod alfa în lapte și, prin urmare, excreția în laptele matern nu poate fi exclusă. Se cunoaște că IgG matern este prezent în laptele uman. Tratamentul cu efgartigimod alfa al femeilor care alăptează trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul efgartigimod alfa asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat niciun efect al efgartigimod alfa asupra parametrilor de fertilitate la bărbați și femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vyvgart nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent observate reacții adverse au fost infecțiile căilor aeriene superioare și infecțiile de tract urinar (10,7% respectiv 9,5%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța Vyvgart a fost evaluată la 167 de pacienți cu gMG în studiile clinice de Fază 3, în regim dublu-orb, controlate cu placebo.

Reacțiile adverse sunt listate în Tabelul 1 în funcție de sisteme, aparate și organe și termen preferat. Grupele de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări*	Infecții ale căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
	Infecții ale tractului urinar	Frecvente
	Bronșită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^a	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Greață ^a	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate*	Cefalee legată de procedură	Frecvente

* A se vedea paragraful „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

^a Din raportări spontane ulterior punerii pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost infecțiile, iar cele mai raportate infecții au fost infecții ale căilor respiratorii superioare (10,7% [n = 9] la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa și 4,8% [n = 4] la pacienții cărora li s-a administrat placebo) și infecții ale tractului urinar (9,5% [n = 8] la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa și 4,8% [n = 4] la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Aceste infecții au fost moderate ca severitate la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa ($\leq$ Clasa 2 conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Reacții Adverse). În general, infecțiile legate de tratament au fost raportate la 46,4% (n = 39) dintre pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa și la 37,3% (n = 31) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durata mediană de la inițierea tratamentului la apariția infecțiilor a fost de 6 săptămâni. Incidența infecțiilor nu a crescut cu ciclurile ulterioare de tratament. Întreruperea tratamentului sau întreruperea temporară a tratamentului din cauza unei infecții a apărut la mai puțin de 2% dintre pacienți.

Cefalee legată de procedură

Cefaleea legată de o procedură a fost raportată la 4,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa și la 1,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cefaleea legată de o procedură a fost raportată atunci când s-a estimat că o cefalee este asociată temporar perfuziei intravenoase cu efgartigimod alfa. Toate au fost ușoare sau moderate, cu excepția unui singur eveniment care a fost raportat ca sever (Clasa 3).

Toate celelalte reacții adverse au fost ușoare sau moderate cu excepția unui singur caz de mialgie (Clasa 3).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există semne și simptome cunoscute de supradozaj cu efgartigimod alfa. În eventualitatea unui supradozaj, nu se estimează că reacțiile adverse care pot apărea sunt diferite de cele care pot fi observate la doza recomandată. Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse și trebuie inițiat

tratament simptomatic și de asistență adecvat. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu efgartigimod alfa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA58

Mecanism de acțiune

Efgartigimod alfa este un fragment de anticorp uman IgG1 realizat pentru creșterea afinității la receptorul Fc neonatal (FcRn). Efgartigimod alfa se leagă la FcRn, care determină o scădere a titrurilor de anticorpi IgG circulanți, inclusiv anticorpi IgG patogeni. Efgartigimod alfa nu afectează valorile altor imunoglobuline (IgA, IgD, IgE sau IgM) și nu le reduce pe cele ale albuminei.

Autoanticorpii IgG sunt cauza subiacentă a patogenezei MG. Aceștia afectează transmiterea neuromusculară prin legarea la receptorii de acetilcolină (AChR), tirozin kinaza specifică mușchiului (MuSK) sau proteina-4 asociată cu receptorul lipoproteinei (LRP4).

Efecte farmacodinamice

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo la pacienții gMG, efgartigimod alfa a scăzut nivelurile serice de IgG și nivelurile de autoanticorpi AChR la doza recomandată și conform regimului (vezi pct. 4.2). Scăderea medie procentuală maximă a nivelurilor totale de IgG în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ajuns la 61% la o săptămână după ultima perfuzie a ciclului de tratament inițial și a revenit la valorile de la intrarea în studiu la 9 săptămâni după ultima perfuzie. S-au observat efecte similare pentru toate subtipurile de IgG. Scăderea nivelurilor de autoanticorpi AChR au urmat o cronologie similară cu o scădere medie procentuală maximă de 58% la o săptămână după ultima perfuzie și revenirea la nivelurile de la intrarea în studiu în decurs de 7 săptămâni după ultima perfuzie. În timpul celui de-al doilea ciclu al studiului s-au observat modificări similare.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea efgartigimod alfa pentru tratamentul Miasteniei Gravis generalizate (gMG) a fost studiată în cadrul unui studiu de 26 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARGX-113-1704).

În acest studiu, pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele criterii principale la screening:

- Clasificarea clinică a Fundației americane pentru Myasthenia Gravis (MGFA), clasa II, III sau IV;
- Pacienții cu teste serologice pozitiv sau negative pentru anticorpii la AChR;
- Scor total pentru MG-activități cotidiene ≥ 5 ;
- La doze stabile de tratament pentru MG, înainte de screening, care au inclus inhibitori de acetilcolinesterază (AChE), steroizi sau tratament imunosupresor nesteroidian (NSIST), în asociere sau în monoterapie [NSIST au inclus, dar nu au fost limitate la azatioprină, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus, mofetil micofenolat și ciclofosfamidă];
- Niveluri de IgG de cel puțin 6 g/l.

Pacienții cu gMG MGFA clasa-V; pacienții cu lipsă documentată de răspuns clinic la PLEX; pacienții tratați cu PLEX, Ig i.v. o lună și anticorpi monoclonali șase luni înainte de inițierea tratamentului; și pacienții infectați cu hepatita B activă (acută sau cronică), seropozitivi la hepatita C și diagnostic de SIDA, au fost excluși din studiile clinice.

În total 167 de pacienți au fost înrolați în studiu și au fost randomizați fie la efgartigimod alfa intravenos (n = 84), fie la placebo (n = 83). Caracteristicile la intrarea în studiu erau similare între grupurile de tratament, inclusiv vârsta mediană la diagnosticare [45 (19-81) ani], sexul [majoritatea erau femei; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], rasă [majoritatea pacienților erau de rasă caucaziană; 84,4%], iar durata mediană de la diagnosticare [8,2 ani (efgartigimod alfa) și 6,9 ani (placebo)].

Majoritatea pacienților (77% în fiecare grup) au avut rezultate pozitive la anticorpi la AChR (AChR-Ab) și 23% dintre pacienți au avut rezultate negative pentru AChR-Ab.

În timpul studiului, la peste 80% dintre pacienții din fiecare grup s-au administrat inhibitori AChE, la peste 70% din fiecare grup de tratament s-au administrat steroizi și la aproximativ 60% din fiecare grup de tratament s-au administrat NSIST, la doze stabile. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienții din fiecare grup de tratament nu mai fuseseră expuși înainte la NSIST.

Scorul median total MG-ADL a fost de 9,0 în ambele grupuri de tratament, iar scorul total median pentru Myasthenia gravis cantitativă (QMG) a fost 17 și 16 în grupurile cu efgartigimod alfa și placebo.

Pacienții au fost tratați cu efgartigimod alfa intravenos 10 mg/kg administrat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni și li s-au administrat maximum 3 cicluri de tratament (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind scala de activități cotidiene specifică Myasthenia Gravis (MG-ADL) care evaluează impactul gMG asupra funcțiilor cotidiene. Scorul total variază de la 0 la 24, scorurile mai mari indicând o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient MG-ADL cu răspuns pozitiv a fost un pacient cu o reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind și scorul total QMG care este un sistem de evaluare care evaluează slăbiciunea musculară cu un scor total posibil de 0 până la 39, unde scorurile mai mari indică o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient cu răspuns pozitiv QMG a fost un pacient care a prezentat o reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Obiectivul principal de eficacitate a fost compararea procentului de respondenți MG-ADL în timpul primului ciclu de tratament (C1) între grupurile de tratament din cadrul populației seropozitive la AChR-Ab.

Un obiectiv secundar cheie a fost compararea procentului de respondenți QMG în timpul C1 între ambele grupuri de tratament la pacienții seropozitivi la AChR-Ab.

Tabelul 2. Respondenți MG-ADL și QMG în timpul ciclului 1 în cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (set de analiză mITT)

	Populație	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valoare p	Diferența efgartigimod alfa-placebo (Î 95%)
MG-ADL	Seropozitivi la AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Seropozitivi la AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = Anticorp receptor de acetilolină; MG-ADL = Activități cotidiene Myasthenia Gravis; QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din cadrul setului de analiză; Î = interval de încredere; Regresia logistică stratificată pentru statusul AChR-Ab (dacă este cazul), japonez/non-japonez și standard de îngrijire, cu valoarea MG-ADL la intrarea în studiu drept covariată/QMG drept covariate
Valoare p bilaterală exactă

Analizele indică faptul că ratele de răspuns în cadrul celui de-al doilea ciclu de tratament MG-ADL au fost similare cu cele din primul ciclu de tratament (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Respondenți MG-ADL și QMG în timpul ciclului 2 în cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (set de analiză mITT)

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

AChR-Ab = Anticorp receptor de acetilcolină; MG-ADL = Activități cotidiene Myasthenia Gravis; QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din cadrul setului de analiză.

Datele exploratorii indică faptul că instalarea răspunsului a fost observată în decurs de 2 săptămâni de la prima perfuzie la 37/44 (84%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos la respondenții MG-ADL seropozitivi la AChR-Ab.

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclului de tratament ulterior a fost la 8 săptămâni după prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul populației generale, durata medie până la al doilea ciclu de tratament în cadrul grupului cu efgartigimod alfa intravenos a fost de 13 săptămâni (AS 5,5 săptămâni), iar durata mediană a fost de 10 săptămâni (8-26 săptămâni) de la prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul unui studiu de extensie în regim deschis, cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclurilor de tratament ulterioare a fost la 7 săptămâni.

La pacienții care au răspuns la tratament, durata ameliorării clinice a fost de 5 săptămâni la 5/44 (11%) pacienți, 6-7 săptămâni la 14/44 (32%) pacienți, 8-11 săptămâni la 10/44 (23%) pacienți și 12 săptămâni sau mai mult la 15/44 (34%) pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Pe baza analizei datelor FC ale unei populații de subiecți și pacienți sănătoși, volumul de distribuție este de 18 l.

Metabolizare

Se estimează că efgartigimod alfa va fi metabolizat de enzimele proteolitice în peptide și aminoacizi mici.

Eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică este de 80 până la 120 ore (3 până la 5 zile). Pe baza analizei datelor FC ale unei populații, clearance-ul este 0,128 l/h. Greutatea moleculară a efgartigimod alfa este de aproximativ 54 kDa, care este limita de molecule care sunt filtrate pe cale renală.

Liniaritate/Non-liniaritate

Profilul farmacocinetic al efgartigimod alfa este liniar, independent de doză sau timp, cu acumulare neglijabilă. Media geometrică a raportului de acumulare pe baza unor concentrații maxime observate a fost de 1,12.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă și greutate corporală

Farmacocinetica efgartigimod alfa nu a fost afectată de vârstă (19-78 ani), sex și rasă.

O analiză a farmacocineticii populației a indicat că efectul greutății corporale asupra expunerii la efgartigimod alfa a fost limitată la o doză de 10 mg/kg la pacienții cu până la 120 kg, dar și la pacienții cu greutatea de 120 kg și mai mare, cărora li s-a administrat o doză limitată de 1 200 mg/perfuzie. Nu au existat efecte ale greutății corporale asupra gradului de amplasare al reducerii IgG. În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, 5 (3%) pacienți au avut greutate peste 120 kg. Greutatea corporală mediană a pacienților cărora li s-a administrat efgartigimod alfa în cadrul studiului a fost de 76,5 kg (min. 49; max. 229).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienți cu insuficiență renală.

Efectul markerului funcției renale, rata de filtrare glomerulară estimată [eGFR] drept covariată în cadrul unei analize a populației farmacocinetice a indicat un clearance redus, care duce la o creștere limitată a expunerii la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/minut/1,73 m²). La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă ajustarea specifică a dozei.

Nu există date suficiente privind impactul insuficienței renale moderate (eGFR 30-59 ml/minut/1,73 m²) și al insuficienței renale severe (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²) asupra parametrilor farmacocinetici ai efgartigimod alfa.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienți cu insuficiență hepatică.

Efectul asupra markerilor funcției hepatice drept covariată în cadrul unei analize a farmacocineticii nu a indicat niciun impact asupra farmacocineticii efgartigimod alfa.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la șobolani și iepuri, administrarea intravenoasă a efgartigimod alfa nu a dus la reacții adverse asupra fertilității și sarcinii, și nici nu s-au observat efecte teratogene până la niveluri de dozare de 11 ori mai mari (șobolani) și de 56 de ori mai mari (iepuri) pentru expunerea (ASC) la doza terapeutică maximă recomandată.

Carcinogenitate și genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii de evaluare a potențialului carcinogen și genotoxic al efgartigimod alfa.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat dihidrogenat sodic, monohidrat
Fosfat hidrogen disodic, anhidru
Clorură de sodiu
Clorură de arginină
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat în flacoane monodoză de 20 ml din sticlă (Tipul I) cu dop din cauciuc (butil, siliconizat), sigiliu din aluminiu și capac detașabil din polipropilenă.

Dimensiunea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția de efgartigimod alfa diluată în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție poate fi administrată folosind pungi din polietilenă (PE), clorură de polivinil (PVC), acetat de vinil etilenă (EVA) și etilenă/copolimer polipropilenic (pungi din poliolefină), precum și cu linii de perfuzie din PE, PVC și poliuretan/polipropilenă, împreună cu filtre din poliuretan (PUR) sau PVC, cu membrană a filtrului din polietersulfonă (PES) sau fluorură de poliviniliden (PVDF).

Folosind formula din tabelul de mai jos, calculați următoarele:

- Doza de Vyvgart necesară, în funcție de greutatea corporală a pacientului la doza recomandată de 10 mg/kg. Pentru pacienții care cântăresc peste 120 kg, folosiți o greutate corporală de 120 kg pentru a calcula doza. Doza totală maximă pe perfuzie este 1 200 mg. Fiecare flacon conține 400 mg de efgartigimod alfa la o concentrație de 20 mg/ml.
- Numărul de flacoane necesare.
- Volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Volumul total de medicament diluat este 125 ml.

Tabelul 4. Formula

Pasul 1 – Calculați doza (mg)	10 mg/kg x greutate (kg)
Pasul 2 – Calculați volumul de concentrat (ml)	doza (mg) ÷ 20 mg/ml
Pasul 3 – Calculați numărul de flacoane	volum de concentrat (ml) ÷ 20 ml
Pasul 4 – Calculați volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (ml)	125 ml – volum de concentrat (ml)

Diluate

- La o inspecție vizuală, conținutul flaconului trebuie să fie limpede spre ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile și/sau dacă lichidul din flacon este decolorat, flaconul nu trebuie utilizat. Nu scuturați flacoanele.
- În condiții aseptice în timpul preparării soluției diluate:
 - Extrageți ușor cantitatea necesară de Vyvgart din numărul corespunzător de flacoane cu o seringă și un ac sterile (vezi Tabelul 4). Eliminați orice cantitate neutilizată din flacoane.
 - Transferați doza calculată de medicament într-o pungă de perfuzie.
 - Diluați medicamentul extras prin adăugarea cantității calculate de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a ajunge la un volum total de 125 ml.
 - Răsturnați ușor punga de perfuzie care conține medicamentul diluat **fără a o scutura** pentru a asigura o amestecare metodică a medicamentului și a diluantului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1674/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10-august-2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține efgartigimod alfa 1 000 mg în 5,6 ml (180 mg/ml).

Efgartigimod alfa este un fragment Fc derivat din imunoglobulină G1 (IgG1) recombinantă umană produsă în celulă ovariană de hamster chinezesc (COH) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Gălbui, transparentă până la opalescentă, pH 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyvgart este indicat ca

- terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR).
- monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică activă (CIDP) progresivă sau recidivantă după tratament anterior cu corticosteroizi sau imunoglobuline.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

Doze

Miastenia gravis generalizată

Primul ciclu de tratament și prima administrare a celui de-al doilea ciclu de tratament trebuie administrate de către sau sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Tratamentele ulterioare trebuie administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau pot fi administrate la domiciliu de către un pacient sau de către persoana care îl îngrijește după o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată.

Doza recomandată este de 1 000 mg care va fi administrată subcutanat în cicluri de injectare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Tratamentele ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient (vezi pct. 5.1).

În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior.

La pacienții cărora în prezent li se administrează efgartigimod alfa intravenos, soluția pentru injectare subcutanată poate fi folosită ca alternativă. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții care schimbă formulările în timpul aceluiași ciclu.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică

Primele 4 injecții trebuie administrate de către sau sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Injecțiile ulterioare trebuie administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau pot fi administrate la domiciliu de către un pacient sau de către persoana care îl îngrijește după o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată.

Doza recomandată este de 1 000 mg care va fi administrată subcutanat sub formă de injecții o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază cu un regim de doză săptămânal și poate fi ajustat la o dată la două săptămâni pe baza evaluării clinice. În caz de agravare a simptomelor, trebuie reluată administrarea injecțiilor o dată pe săptămână.

Pentru acei pacienți care fac tranziția de la terapiile lor actuale pentru CIDP, tratamentul cu Vyvgart trebuie inițiat de preferință înainte ca efectul clinic al acestor terapii anterioare să înceapă să scadă.

Răspunsul clinic este de obicei obținut în termen de 3 luni de la inițierea tratamentului cu efgartigimod alfa subcutanat. Evaluarea clinică trebuie avută în vedere la 3 până la 6 luni după inițierea tratamentului pentru a evalua efectul tratamentului și ulterior la intervale regulate.

Doză omisă

Trebuie respectat un interval de cel puțin 3 zile între două administrări consecutive. Atunci când administrările nu pot fi efectuate la momentul programat, acestea trebuie efectuate cât mai curând posibil și cu cel puțin 3 zile înainte de următoarea administrare. Dacă mai sunt mai puțin de 3 zile până la următoarea administrare, doza omisă nu mai trebuie administrată și următoarea doză trebuie administrată la momentul programat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă și cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea efgartigimod alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. A nu se administra intravenos.

După scoaterea fiolei din frigider, așteptați cel puțin 15 minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei. Folosiți tehnica aseptică la prepararea și administrarea soluției de medicament. Nu scuturați fiola.

Soluția pentru injecție poate fi administrată folosind o seringă din polipropilenă, ace de transfer din oțel inoxidabil și set de perfuzie cu aripioare din clorură de polivinil, cu un volum de amorsare maxim de 0,4 ml.

- Extrageți întregul conținut de soluție de efgartigimod alfa din fiolă folosind un ac de transfer.
- Schimbați acul de pe seringă cu cel de pe setul de perfuzie cu aripioare.
- Înainte de administrare, volumul din seringă trebuie ajustat la 5,6 ml.

În timpul administrării inițiale cu efgartigimod alfa (vezi pct. 4.2), tratamentul corespunzător pentru reacții legate de injecție și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil (vezi pct. 4.4). Locurile de injectare recomandate (abdomen) trebuie să fie în rotație, iar injecțiile nu trebuie administrate niciodată în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau tare. Volumul de 5,6 ml trebuie injectat în decurs de 30 până la 90 de secunde. Injecția poate fi încetinită dacă pacientul se confruntă cu disconfort.

Prima autoadministrare trebuie să fie efectuată întotdeauna sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. După o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată, pacienții sau îngrijitorii pot injecta medicamentul la domiciliu dacă un profesionist din domeniul sănătății determină că este adecvat. Pacienții sau îngrijitorii trebuie instruiți privind injectarea Vyvgart conform indicațiilor oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni cuprinzătoare privind administrarea medicamentului, consultați Instrucțiunile de utilizare din prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienți din Clasa-V, conform clasificării Fundației americane pentru Miastenia Gravis (MGFA)

Tratamentul cu efgartigimod alfa la pacienții cu MGFA Clasa-V (adică criză miastenică), definită ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și efgartigimod alfa, și potențialele lor interacțiuni (vezi pct. 4.5).

Infecții

Deoarece efgartigimod alfa determină scăderea temporară a valorilor IgG, riscul de infecții poate crește (vezi pct. 4.8 și 5.1). Cele mai frecvente infecții observate în studiile clinice au fost infecții ale căilor respiratorii superioare și infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de infecție în timpul tratamentului cu Vyvgart. La pacienții cu o infecție activă, trebuie luat în considerare raportul beneficiu/risc de menținere sau de oprire a

tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției. În cazul în care apar infecții grave, trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției.

Reacții legate de injecție și reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții legate de injecție, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau prurit în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Acestea au fost ușoare până la moderate. Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică pentru efgartigimod alfa administrat intravenos ulterior punerii pe piață. Prima administrare a Vyvgart trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după administrare pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de injecție. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitate, trebuie inițiate măsuri adecvate de susținere. Injecțiile ulterioare trebuie administrate cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea Vyvgart trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate și reacții anafilactice și trebuie sfătuiți ca în cazul în care acestea apar să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Imunizări

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Nu se cunosc siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu aceste vaccinuri în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa. Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa.

Alte vaccinuri pot fi administrate în funcție de necesitate oricând în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa.

Imunogenitate

În cadrul unui studiu controlat activ, ARGX-113-2001, anticorpii existenți în prealabil care se leagă la efgartigimod alfa au fost detectați la 12/110 (11%) dintre pacienții cu gMG. Anticorpii anti-efgartigimod alfa au fost detectați la 19/55 (35%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa comparativ cu 11/55 (20%) dintre pacienții tratați cu formula intravenoasă. Anticorpii neutralizanți au fost detectați la 2 (4%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos.

În studiul ARGX-113-1802, au fost detectați anticorpi preexistenți care se leagă de efgartigimod alfa la 13/317 (4,1%) pacienți cu CIDP. Anticorpii anti-efgartigimod alfa au fost detectați la 20/317 (6,3%) dintre pacienții tratați în brațul în regim deschis al studiului (etapa A) și la 2/111 (1,8%) dintre pacienții tratați în brațul controlat cu placebo (etapa B). Au fost detectați anticorpi neutralizanți la 1 (0,3%) pacient numai în brațul în regim deschis a studiului (vezi pct. 5.1).

Impactul anticorpilor anti-efgartigimod alfa asupra eficacității sau siguranței, farmacocineticii și farmacodinamicii nu pot fi evaluate având în vedere incidența scăzută de anticorpi neutralizanți.

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, ceea ce spune că practic „nu conține sodiu”.

Polisorbați

Acest medicament conține 2,7 mg de polisorbat 20 în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efgartigimod alfa poate reduce concentrațiile compușilor care se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn), adică, imunoglobuline, anticorpi monoclonali sau derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc al subclasei IgG. Dacă este posibil, se recomandă să amânați inițierea tratamentului cu aceste produse la 2 săptămâni după ultima doză cu Vyvgart. Ca măsură de precauție, pacienții cărora li se administrează tratamentul cu aceste medicamente trebuie strict monitorizați pentru răspunsul de eficacitate așteptat cu aceste medicamente.

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatice ale efgartigimod alfa.

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Potențiala interacțiune cu vaccinurile a fost studiată în cadrul unui model non-clinic care utilizează ca antigen hemocianina Keyhole-Limpet (KLH). Administrarea săptămânală de 100 mg/kg la maimuțe nu a afectat răspunsul imunitar la vaccinarea cu KLH.

Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea efgartigimod alfa în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că anticorpii, inclusiv anticorpii monoclonali terapeutici, sunt transportați activ prin placentă (după 30 de săptămâni de sarcină) prin legarea la FcRn.

Efgartigimod alfa poate trece de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Deoarece este de așteptat ca efgartigimod alfa să scadă titrurile anticorpilor și să inhibe transferul de anticorpi materni către făt, se anticipează reducerea protecției pasive pentru nou-născut. Prin urmare, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile administrării vaccinurilor vii/vii-atenuate la nou-născuții expuși la efgartigimod alfa *in utero* (vezi pct. 4.4).

Tratamentul femeilor gravide cu Vyvgart trebuie luat în considerare numai dacă beneficiul clinic depășește riscurile.

Alăptarea

Nu există informații privind prezența efgartigimod alfa în laptele uman, a efectelor asupra copilului alăptat sau efectelor asupra lactației. Nu s-au efectuat studii la animale privind trecerea efgartigimod alfa în lapte și, prin urmare, excreția în laptele matern nu poate fi exclusă. Se cunoaște că IgG matern este prezent în laptele uman. Tratamentul cu efgartigimod alfa al femeilor care alăptează trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul efgartigimod alfa asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat niciun efect al efgartigimod alfa asupra parametrilor de fertilitate la bărbați și femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vyvgart nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent observate reacții adverse au fost reacțiile la locul de injectare (33%), infecțiile căilor aeriene superioare (10,7%) și infecțiile de tract urinar (9,5%).

Profilul de siguranță general al Vyvgart administrat subcutanat pentru ambele regimuri de doză ciclice și continue a fost consecvent cu profilul de siguranță cunoscut al formulei intravenoase.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost identificate în cadrul studiilor clinice și din raportările ulterioare punerii pe piață. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de sisteme, aparate și organe și termen preferat. Grupele de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări*	Infecții ale căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
	Infecții ale tractului urinar	Frecvente
	Bronșită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^a	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Greață ^b	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Reacții la locul de injectare ^{c, d}	Foarte frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate*	Cefalee legată de procedură ^e	Frecvente

* A se vedea paragraful „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

^a Din raportări spontane ulterior punerii pe piață cu mod de administrare intravenoasă

^b Din raportări spontane ulterior punerii pe piață.

^c Numai administrare subcutanată.

^d (de exemplu, erupție cutanată la locul de injectare, eritem la locul de injectare, prurit la locul de injectare, durere la locul de injectare)

^e Numai administrare intravenoasă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul de injectare

În cadrul setului de date cumulate provenite din cele două studii clinice în gMG cu efgartigimod alfa administrată subcutanat (n = 168), toate reacțiile la locul de injectare au fost ușoare până la moderate și nu au dus la întreruperea tratamentului. 44,0% (n = 74) dintre pacienți s-au confruntat cu o reacție la locul de injectare. Reacțiile la locul de injectare au apărut în decurs de 24 de ore de la administrare la 78,4% (58/74) dintre pacienți și s-au remis fără tratament la 85,1% (63/74) dintre pacienți. Incidența reacțiilor la locul de injectare a fost mai crescută în primul ciclu de tratament, raportate la 36,3% (61/168) dintre pacienți în timpul primului ciclu de tratament și a scăzut la 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) și 12,5% (10/80) dintre pacienți cu cel de-al doilea, al treilea și al patrulea ciclu de tratament. Într-un set de date cumulate din 2 studii clinice la pacienți cu CIDP cărora li s-a administrat în continuare efgartigimod alfa subcutanat, incidența reacțiilor la locul de injectare a fost de 26% (61/235). Analiza pe intervale de 3 luni a arătat că procentul de participanți cu reacții la locul de injectare a fost cel mai ridicat în primele 3 luni de tratament (73 [22,2%] participanți) și a scăzut în intervalele ulterioare de 3 luni (interval: 0 până la 17 [6,8%] participanți).

Infecții

În cadrul studiului controlat cu placebo, gMG ARGX-113-1704, cu efgartigimod alfa administrat intravenos, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost infecțiile, iar cele mai raportate infecții au fost infecții ale căilor respiratorii superioare (10,7% [n = 9] la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa și 4,8% [n = 4] la pacienții cărora li s-a administrat placebo) și infecții ale tractului urinar (9,5% [n = 8] la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos și 4,8% [n = 4] la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Aceste infecții au fost moderate ca severitate la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos ($\leq$ Clasa 2 conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Reacții Adverse). În general, infecțiile legate de tratament au fost raportate la 46,4% (n = 39) dintre pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos și la 37,3% (n = 31) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durata mediană de la inițierea tratamentului la apariția infecțiilor a fost de 6 săptămâni. Incidența infecțiilor nu a crescut cu ciclurile ulterioare de tratament. Întreruperea tratamentului sau întreruperea temporară a tratamentului din cauza unei infecții a apărut la mai puțin de 2% dintre pacienți. În brațul controlat cu placebo a studiului ARGX-113-1802 la pacienții cu CIDP, administrarea în continuare de efgartigimod alfa subcutanat nu a fost asociată cu nicio creștere a incidenței infecțiilor (31,5% [35/111] în grupul cu efgartigimod alfa subcutanat și 33,6% [37/110] în grupul cu placebo) (vezi pct. 5.1).

Cefalee legată de procedură

Cefaleea legată de o procedură a fost raportată la 4,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos și la 1,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cefaleea legată de o procedură a fost raportată atunci când s-a estimat că o cefalee este asociată temporar perfuziei intravenoase cu efgartigimod alfa. Toate au fost ușoare sau moderate, cu excepția unui singur eveniment care a fost raportat ca sever (Clasa 3).

Toate celelalte reacții adverse au fost ușoare sau moderate cu excepția unui singur caz de mialgie (Clasa 3).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există semne și simptome cunoscute de supradozaj cu efgartigimod alfa. În eventualitatea unui supradozaj, nu se estimează că reacțiile adverse care pot apărea sunt diferite de cele care pot fi observate la doza recomandată. Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse și trebuie inițiat tratament simptomatic și de asistență adecvat. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu efgartigimod alfa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA58

Mecanism de acțiune

Efgartigimod alfa este un fragment de anticorp uman IgG1 realizat pentru creșterea afinității la receptorul Fc neonatal (FcRn). Efgartigimod alfa se leagă la FcRn, care determină o scădere a titrurilor de anticorpi IgG circulanți, inclusiv anticorpi IgG patogeni. Efgartigimod alfa nu afectează valorile altor imunoglobuline (IgA, IgD, IgE sau IgM) și nu le reduce pe cele ale albuminei.

Autoanticorpii IgG sunt cauza subiacentă a patogenezei bolilor autoimune mediate de IgG.

În cazul MG, aceștia afectează transmiterea neuromusculară prin legarea la receptorii de acetilcolină (AChR), tirozin kinaza specifică mușchiului (MuSK) sau proteina 4 asociată cu receptorul lipoproteinei (LRP4).

În cazul CIDP, mai multe dovezi indică rolul-cheie al autoanticorpilor IgG în patogeneza acestei boli. Acestea includ demonstrarea anticorpilor IgG autoreactivi împotriva componentelor nervilor mielinizați, transferul pasiv al simptomelor CIDP la modelele animale utilizând seruri sau IgG de la pacienții cu CIDP și efectul terapeutic al plasmaferezei și al imunoadsorbtiei pentru tratarea pacienților cu CIDP.

Efecte farmacodinamice

Formula intravenoasă

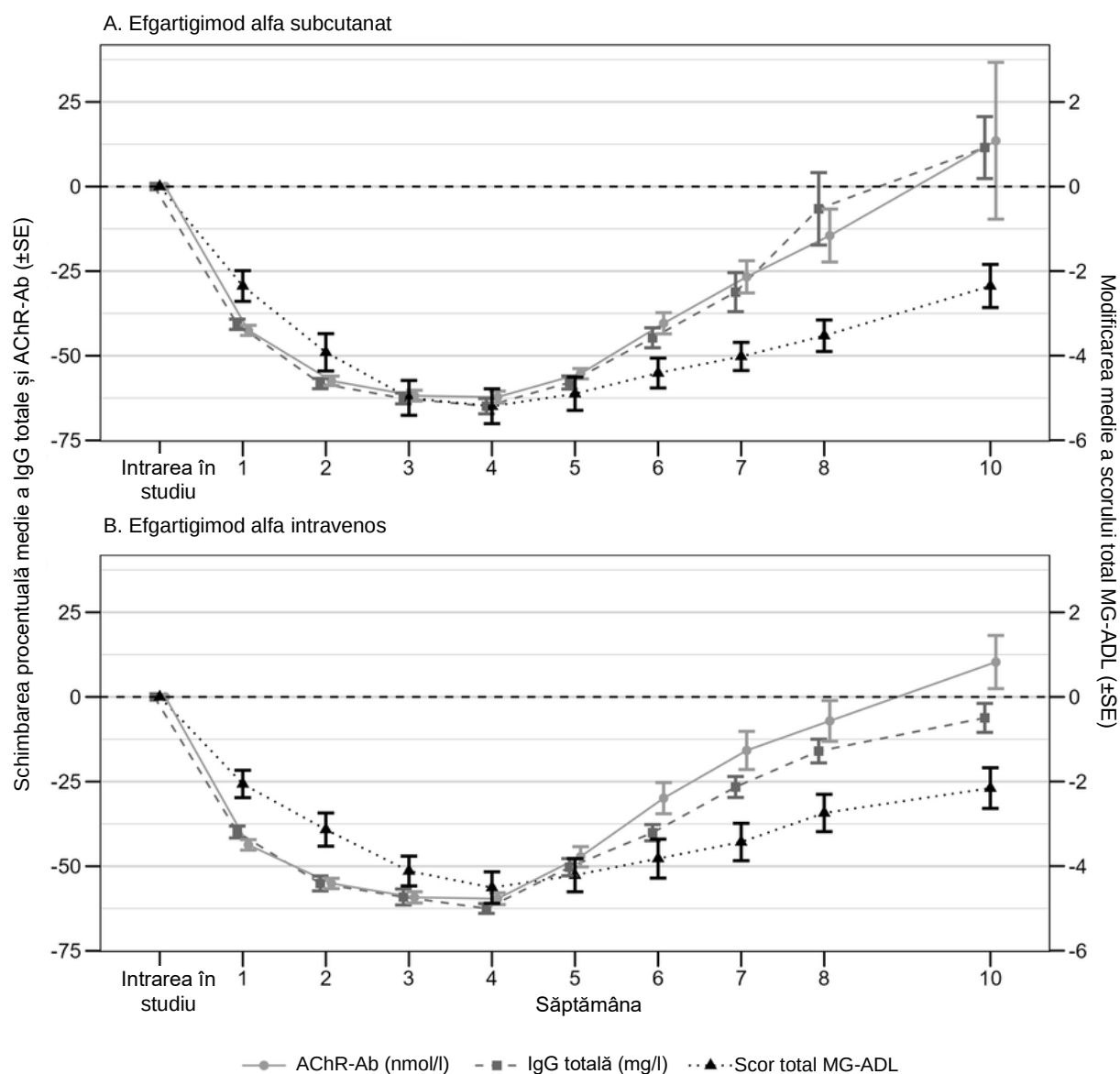
În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, ARGX-113-1704, la pacienții gMG, efgartigimod alfa 10 mg/kg administrat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni a scăzut nivelurile serice de IgG și nivelurile de autoanticorpi AChR (AChR-Ab). Scăderea medie procentuală maximă a nivelurilor totale de IgG în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ajuns la 61% la o săptămână după ultima perfuzie a ciclului de tratament inițial și a revenit la valorile de la intrarea în studiu la 9 săptămâni după ultima perfuzie. S-au observat efecte similare pentru toate subtipurile de IgG. Scăderea nivelurilor de AChR-Ab au urmat o cronologie similară cu o scădere medie procentuală maximă de 58% la o săptămână după ultima perfuzie și revenirea la nivelurile de la intrarea în studiu în decurs de 7 săptămâni după ultima perfuzie. În timpul celui de-al doilea ciclu al studiului s-au observat modificări similare.

Formula subcutanată

În studiul ARGX-113-2001, scăderile nivelurilor de AChR-Ab au respectat un parcurs temporal comparabil cu nivelurile de IgG totale și au fost similare între grupurile cu efgartigimod alfa subcutanat și intravenos. Scăderile procentuale medii maxime ale nivelurilor de AChR-Ab de 62,2% și 59,6% au fost observate la o săptămână după ultima administrare în grupurile cu efgartigimod alfa subcutanat și intravenos. Pentru ambele grupuri cu efgartigimod alfa subcutanat și intravenos, scăderea

novelurilor de IgG total și AChR-Ab au fost asociate cu un răspuns clinic, așa cum a fost măsurat prin modificarea de la intrarea în studiu a scorului MG-ADL total (vezi figura 1).

Figura 1. Relația dintre IgG total și AChR-Ab și scorul MG-ADL total la populația AChR-Ab seropozitivă tratată cu efgartigimod alfa subcutanat (1A) și efgartigimod alfa intravenos (1B) (studiul ARGX-113-2001)



În studiul ARGX-113-1802 la pacienții cu CIDP cărora li s-a administrat în continuare o dată pe săptămână efgartigimod alfa subcutanat 1 000 mg, modificarea procentuală medie față de valoarea inițială a nivelurilor totale de IgG a fost susținută din săptămâna 4 pe toată perioada tratamentului (reducerea procentuală medie față de valoarea inițială variind între 66,8 și 71,6%).

Eficacitate și siguranță clinică

Miastenia gravis generalizată

Formula intravenoasă

Eficacitatea efgartigimod alfa pentru tratamentul Miasteniei Gravis generalizate (gMG) a fost studiată în cadrul unui studiu de 26 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARGX-113-1704).

În acest studiu, pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele criterii principale la screening:

- Clasificarea clinică a Fundației americane pentru Myasthenia Gravis (MGFA), clasa II, III sau IV;
- Pacienții cu teste serologice pozitiv sau negativ pentru anticorpii la AChR;
- Scor total pentru MG-activități cotidiene ≥ 5 ;
- La doze stabile de tratament pentru MG, înainte de screening, care au inclus inhibitori de acetilcolinesterază (AChE), steroizi sau tratament imunosupresor nesteroidian (NSIST), în asociere sau în monoterapie [NSIST au inclus, dar nu au fost limitate la azatioprină, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus, mofetil micofenolat și ciclofosamidă];
- Niveluri de IgG de cel puțin 6 g/l.

Pacienții cu gMG MGFA clasa V; pacienții cu lipsă documentată de răspuns clinic la PLEX; pacienții tratați cu PLEX, Ig i.v. o lună și anticorpi monoclonali șase luni înainte de inițierea tratamentului; și pacienții infectați cu hepatita B activă (acută sau cronică), seropozitivi la hepatita C și diagnostic de SIDA, au fost excluși din studiile clinice.

În total 167 de pacienți au fost înrolați în studiu și au fost randomizați fie la efgartigimod alfa intravenos (n = 84), fie la placebo (n = 83). Caracteristicile la intrarea în studiu erau similare între grupurile de tratament, inclusiv vârsta mediană la diagnosticare [45 (19-81) ani], sexul [majoritatea erau femei; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], rasă [majoritatea pacienților erau de rasă caucaziană; 84,4%], iar durata mediană de la diagnosticare [8,2 ani (efgartigimod alfa) și 6,9 ani (placebo)].

Majoritatea pacienților (77% în fiecare grup) au avut rezultate pozitive la anticorpi la AChR (AChR-Ab) și 23% dintre pacienți au avut rezultate negative pentru AChR-Ab.

În timpul studiului, la peste 80% dintre pacienții din fiecare grup s-au administrat inhibitori AChE, la peste 70% din fiecare grup de tratament s-au administrat steroizi și la aproximativ 60% din fiecare grup de tratament s-au administrat NSIST, la doze stabile. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienții din fiecare grup de tratament nu mai fuseseră expuși înainte la NSIST.

Scorul median total MG-ADL a fost de 9,0 în ambele grupuri de tratament, iar scorul total median pentru Myasthenia gravis cantitativă (QMG) a fost 17 și 16 în grupurile cu efgartigimod alfa și placebo.

Pacienții au fost tratați cu efgartigimod alfa intravebos 10 mg/kg administrat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni și li s-au administrat maximum 3 cicluri de tratament.

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind scala de activități cotidiene specifică Myasthenia Gravis (MG-ADL) care evaluează impactul gMG asupra funcțiilor cotidiene. Scorul total variază de la 0 la 24, scorurile mai mari indicând o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient MG-ADL cu răspuns pozitiv a fost un pacient cu o reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind și scorul total QMG care este un sistem de evaluare care evaluează slăbiciunea musculară cu un scor total posibil de 0 până la 39, unde scorurile mai mari indică o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient cu răspuns pozitiv QMG a fost un pacient care a prezentat o reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Obiectivul principal de eficacitate a fost compararea procentului de respondenți MG-ADL în timpul primului ciclu de tratament (C1) între grupurile de tratament din cadrul populației seropozitive la AChR-Ab.

Un obiectiv secundar cheie a fost compararea procentului de respondenți QMG în timpul C1 între ambele grupuri de tratament la pacienții seropozitivi la AChR-Ab.

Tabelul 2. Respondenți MG-ADL și QMG în timpul ciclului 1 în cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (set de analiză mITT)

	Populație	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valoare p	Diferența efgartigimod alfa- placebo (Î 95%)
MG-ADL	Seropozitivi la AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Seropozitivi la AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = Anticorp receptor de acetilcolină; MG-ADL = Activități cotidiene Myasthenia Gravis; QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din cadrul setului de analiză; Î = interval de încredere; Regresia logistică stratificată pentru statusul AChR-Ab (dacă este cazul), japonez/non-japonez și standard de îngrijire, cu valoarea MG-ADL la intrarea în studiu drept covariată/QMG drept covariate
Valoare p bilaterală exactă

Analizele indică faptul că ratele de răspuns în cadrul celui de-al doilea ciclu de tratament MG-ADL au fost similare cu cele din primul ciclu de tratament (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Respondenți MG-ADL și QMG în timpul ciclului 2 în cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (set de analiză mITT)

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

AChR-Ab = Anticorp receptor de acetilcolină; MG-ADL = Activități cotidiene Myasthenia Gravis; QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din cadrul setului de analiză.

Datele exploratorii indică faptul că instalarea răspunsului a fost observată în decurs de 2 săptămâni de la prima perfuzie la 37/44 (84%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos la respondenții MG-ADL seropozitivi la AChR-Ab.

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARGX-113-1704), cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclului de tratament ulterior a fost la 8 săptămâni după prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul populației generale, durata medie până la al doilea ciclu de tratament în cadrul grupului cu efgartigimod alfa intravenos a fost de 13 săptămâni (AS 5,5 săptămâni), iar durata mediană a fost de 10 săptămâni (8-26 săptămâni) de la prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul unui studiu de extensie în regim deschis (ARGX-113-1705), cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclurilor de tratament ulterioare a fost la 7 săptămâni.

La pacienții care au răspuns la tratament, durata ameliorării clinice a fost de 5 săptămâni la 5/44 (11%) pacienți, 6-7 săptămâni la 14/44 (32%) pacienți, 8-11 săptămâni la 10/44 (23%) pacienți și 12 săptămâni sau mai mult la 15/44 (34%) pacienți.

Formula subcutanată

S-a efectuat un studiu clinic randomizat, în regim deschis, cu grup paralel de tratament, cu durata de 10 săptămâni (ARGX-113-2001) la pacienți adulți cu gMG pentru a evalua non-inferioritatea efectului farmacodinamic al efgartigimod alfa subcutanat în comparație cu efgartigimod alfa intravenos. Principalele criterii de includere și excludere au fost aceleași cu cele din studiul ARGX-113-1704.

În total au fost randomizați 110 pacienți și cărora li s-a administrat un ciclu de administrări o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni cu efgartigimod alfa subcutanat 1 000 mg (n = 55) sau efgartigimod alfa intravenos 10 mg/kg (n = 55). Majoritatea pacienților au fost pozitivi la anticorpii anti-AChR (AChR-Ab): 45 de pacienți (82%) din grupul cu efgartigimod alfa subcutanat și 46 de pacienți (84%)

din grupul cu efgartigimod alfa intravenos. Tuturor pacienților li s-au administrat doze stabile de tratament cu MG înainte de selecție, care a inclus inhibitori AChE, steroizi sau TISNS, asociate sau în monoterapie.

Caracteristicile la intrarea în studiu au fost similare între grupurile de tratament.

În timpul studiului, peste 80% din pacienții din fiecare grup au luat inhibitori AChE, peste 60% din pacienții din fiecare grup au luat steroizi și aproximativ 40% din fiecare grup au luat TISNS la doze stabile. La intrarea în studiu, aproximativ 56% din pacienții din fiecare grup de tratament nu mai fuseseră expuși la TISNS.

Criteriul final de evaluare a fost comparația reducerii procentuale a nivelurilor de IgG total față de intrarea în studiu în Ziua 29 între grupurile de tratament în cadrul populației generale. Rezultatele populației AChR-Ab seropozitive demonstrează non-inferioritatea efgartigimodului alfa subcutanat în comparație cu efgartigimodul alfa intravenos (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4. Analiza ANCOVA a modificării procentuale față de intrarea în studiu a nivelului IgG total în ziua 29 în cadrul populației AChR-Ab seropozitive (set de analiză mITT)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa i.v.			Diferența Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa i.v.		
N	Media LS	Î 95%	N	Media LS	Î 95%	LS a diferenței medii	Î 95%	valoare-p
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = anticorp receptor de acetilcolină; ANCOVA = analiza covarianței; Î = interval de încredere; s.c. = subcutanat; i.v. = intravenos; LS = cele mai mici pătrate; mITT = set de analiză a intenției de tratament modificate; N = număr de pacienți pe grup care au fost incluși în analiza ANCOVA

Criteriile finale de evaluare a eficacității secundare au fost comparațiile procentului de respondenți MG-DL și QMG așa cum au fost definiți în studiul ARGX-113-1704, între ambele grupuri de tratament. Rezultatele din populația AChR-Ab seropozitivă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Respondenții MG-ADL și QMG în ziua 29 în cadrul populației AChR-Ab seropozitive (set de analiză mITT)

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

AChR-Ab = anticorp receptor de acetilcolină; MG-ADL = Myasthenia Gravis, Activități de trai cotidian; QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; s.c. = subcutanat; i.v. = intravenos; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din setul de analiză; Î = interval de încredere

Datele exploratorii indică că instalarea unui răspuns a fost observată în decurs de 2 săptămâni de la administrarea inițială la 28/32 (88%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa subcutanat și 27/33 (82%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos în grupul de respondenți AChR-Ab seropozitivi MG-ADL.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică

Eficacitatea efgartigimod alfa subcutanat pentru tratamentul adulților cu CIDP a fost studiată într-un studiu prospectiv, multicentric ARGX-113-1802 desfășurat în 2 etape de tratament: o etapă A în regim deschis și o etapă B cu retragere randomizată, în regim dublu-orb, controlată cu placebo.

Pacienții au urmat sau nu un tratament CIDP în cursul celor 6 luni anterioare intrării în studiu. Cei care au urmat un tratament CIDP anterior, precum și cei care nu au urmat un tratament CIDP fără dovezi documentate de deteriorare recentă a CIDP, au intrat într-o perioadă de așteptare fără tratament, iar pacienții care au demonstrat dovezi de deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic au intrat apoi în etapa A a studiului. Cei care nu au urmat tratamentul CIDP și care au prezentat dovezi documentate recente de deteriorare a CIDP au omis perioada de testare și au intrat direct în etapa A.

În total 322 de pacienți au fost înrolați în etapa A. Pacienților li s-au administrat până la 12 injecții o dată pe săptămână cu efgartigimod alfa subcutanat 1 000 mg până când au apărut dovezi de ameliorare clinică (ECI) la 2 vizite de studiu consecutive. Ulterior, pacienții cu ECI confirmată au intrat în etapa B a studiului și au fost randomizați pentru a li se administra săptămânal efgartigimod alfa subcutanat (111 pacienți) sau placebo (110 pacienți). ECI a fost definită ca o ameliorare clinică a cauzei și tratamentului neuropatiei inflamatorii ajustată (aINCAT) sau o ameliorare valorilor pe scala Rasch-built Inflammatory Overall Disability Scale (I-RODS)/Grip Strength la pacienții care au prezentat deteriorări numai pe aceste scale înainte de etapa A.

În etapa A, pacienții au avut o vârstă mediană de 54 de ani (interval: 20 la 82 de ani), un timp median de la diagnosticarea CIDP de 2,8 ani și un scor INCAT median de 4,0. Șaizeci și cinci la sută au fost bărbați și 66% au fost caucazieni. În stadiul B, pacienții au avut o vârstă mediană de 55 de ani (interval: 20 - 82 de ani), un timp median de la diagnosticarea CIDP de 2,2 ani și un scor INCAT median de 3,0. Șaizeci și patru la sută au fost bărbați și 65% au fost caucazieni. Caracteristicile de bază ale stadiului B au fost similare între grupurile de tratament.

În etapa A, criteriul final primar a fost procentul de respondenți definiți ca pacienți care au obținut ECI confirmat. Criteriul principal de evaluare a fost îndeplinit la 66,5% dintre pacienți; detalii suplimentare sunt prezentate în Tabelul 6.

Un criteriu secundar de evaluare în etapa A a fost timpul până la prima ECI confirmată. Săptămâna 4 a fost cel mai timpuriu moment la care au putut fi îndeplinite criteriile pentru ECI. La acel moment, până la 40% dintre pacienți au obținut ECI. Pe baza unei analize suplimentare pre-specificate, 25% dintre pacienți au prezentat ameliorări relevante din punct de vedere clinic după 9 zile la cel puțin unul dintre cei 3 parametri (aINCAT, I-RODS sau Grip Strength (Forța de prindere)).

Majoritatea pacienților au obținut confirmarea ECI în toate grupurile de medicamente CIDP anterioare.

Tabelul 6. Dovezi ale îmbunătățirii clinice la pacienții cu CIDP în etapa A a ARGX-113-1802

Respondenții ECI și timpul până la confirmarea inițială a ECI	Etapa A
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 322)
Respondenți ECI (pacienți cu ameliorare clinică confirmată) n/N (%) (ÎI 95%)	214/322 (66,5%) (61,0; 71,6)
Timpul până la confirmarea inițială a ECI în zile mediană (ÎI 95%)	43,0 (31,0; 51,0)

n = numărul de pacienți pentru care a fost raportată observația; N = numărul de pacienți din setul de analiză

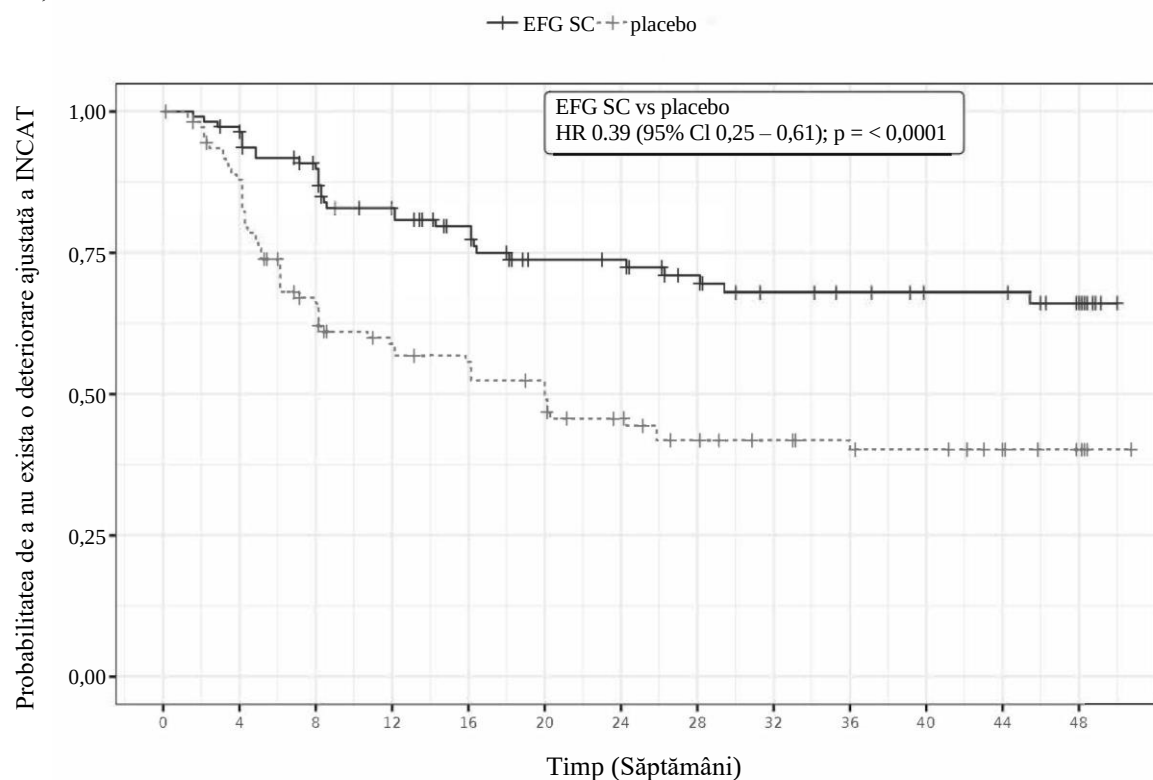
În etapa B, criteriul final primar a fost definit ca timpul până la apariția primei dovezi de deteriorare clinică (o creștere de 1 punct a aINCAT comparativ cu etapa B inițială, care a fost confirmată la o vizită consecutivă după prima creștere de 1 punct a aINCAT sau, o creștere de ≥ 2 puncte a aINCAT comparativ cu etapa B inițială). Pacienților cărora li s-a administrat efgartigimod alfa subcutanat au rămas fără recidivă (adică fără deteriorare clinică) semnificativ mai mult timp comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, după cum demonstrează un risc relativ de 0,394 [ÎI 95% (0,253; 0,614)]. 31/111 (27,9%) dintre pacienții care au primit efgartigimod alfa subcutanat în timpul etapei B a studiului au recidivat comparativ cu 59/110 (53,6%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7 și Figura 2.

Tabelul 7. Prima dovadă de deteriorare clinică la pacienții cu CIDP în studiul ARGX-113-1802 etapa B

Timpul până la prima creștere a aINCAT (deteriorare clinică)	Etapa B	
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 111)	Placebo (N = 110)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,394 (0,253; 0,614) valoare p < 0,0001	
Timp median în zile (ÎI 95%)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC = nu s-a calculat; N = numărul de pacienți din setul de analiză; aINCAT = cauza și tratamentul neuropatiei inflamatorii, ajustată

Figura 2. Timpul până la prima deteriorare a valorilor aINCAT (curba Kaplan-Meier) la pacienții cu CIDP în studiul ARGX-113-1802 etapa B



Număr de participanți cu risc

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

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vyvgart la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în miastenia gravis (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vyvgart la toate subgrupele de copii și adolescenți în CIDP (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pe baza analizei datelor FC ale populației, biodisponibilitatea estimată cu efgartigimod alfa 1 000 mg subcutanat este de 77%.

C_{trough} mediu după administrările o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni cu efgartigimod alfa 1 000 mg subcutant și efgartigimod alfa 10 mg/kg intravenos au fost 22,0 $\mu\text{g/ml}$ (37% CV) și 14,9 $\mu\text{g/ml}$ (43% CV). ASC_{0-168h} a efgartigimod alfa după administrarea unui ciclu de tratament cu 1 000 mg subcutanat și 10 mg/kg intravenos au fost comparabile.

La pacienții cărora li s-a administrat subcutanat în continuare efgartigimod alfa 1 000 mg o dată pe săptămână, C_{trough} mediu a variat de la 14,9 la 20,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Pe baza analizei datelor FC ale unei populații de subiecți și pacienți sănătoși, volumul de distribuție este de 18 l.

Metabolizare

Se estimează că efgartigimod alfa va fi metabolizat de enzimele proteolitice în peptide și aminoacizi mici.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 80 până la 120 ore (3 până la 5 zile). Pe baza analizei datelor FC ale unei populații, clearance-ul este 0,128 l/h. Greutatea moleculară a efgartigimod alfa este de aproximativ 54 kDa, care este limita de molecule care sunt filtrate pe cale renală.

Liniaritate/Non-liniaritate

Profilul farmacocinetic al efgartigimod alfa este liniar, independent de doză sau timp, cu acumulare minimă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă și greutate corporală

Farmacocinetica efgartigimod alfa nu a fost afectată de vârstă (19-84 ani), sex, rasă și greutate corporală.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienți cu insuficiență renală.

Efectul markerului funcției renale, rata de filtrare glomerulară estimată [eGFR] drept covariată în cadrul unei analize a populației farmacocinetice a indicat o creștere a expunerii (11% până la 21%) la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/minut/1,73 m²). La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă ajustarea specifică a dozei.

Nu există date suficiente privind impactul insuficienței renale moderate (eGFR 30-59 ml/minut/1,73 m²) și a insuficienței renale severe (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²) asupra parametrilor farmacocinetici ai efgartigimod alfa.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienți cu insuficiență hepatică.

Efectul asupra markerilor funcției hepatice drept covariată în cadrul unei analize a farmacocineticii nu a indicat niciun impact asupra farmacocineticii efgartigimod alfa.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la șobolan și iepure, administrarea intravenoasă a efgartigimod alfa nu a dus la reacții adverse asupra fertilității și sarcinii, și nici nu s-au observat efecte teratogene până la niveluri de doze de 11 ori mai mari (șobolan) și de 56 de ori mai mari (iepure) față de expunerea la 10 mg/kg la om (pe baza ASC).

Carcinogenitate și genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii de evaluare a potențialului carcinogen și genotoxic al efgartigimod alfa.

În majoritatea țesuturilor din corpul uman s-a găsit hialuronidază. Datele non-clinice pentru hialuronidaza umană recombinantă nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, inclusiv criteriile finale de evaluare farmacologică a siguranței. Studiile de toxicologie a funcției reproducătoare cu rHuPH20 au evidențiat toxicitatea embriofetală la șoarece la expuneri sistemice crescute, dar nu au indicat un potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)

L-histidină

Clorură de L-histidină monohidrat

L-metionină

Polisorbat 20 (E432)

Clorură de sodiu

Zaharoză

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

Dacă este cazul, flacoanele nedeschise pot fi depozitate la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de până la 3 zile. După depozitarea la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi reintroduse la frigider. Dacă sunt depozitate în exterior apoi introduse iar la frigider, durata combinată de refrigerare nu trebuie să depășească 3 zile.

Din punct de vedere microbian, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de preparare a seringii exclude riscul de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat în flacone 6 ml din sticlă Tipul I cu 5,6 ml de soluție cu dop din cauciuc, sigiliu din aluminiu și capac detașabil din polipropilenă.

Dimensiunea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vyvgart este prezentat drept soluție gata de utilizat într-un flacon pentru o singură utilizare.

Medicamentul nu trebuie diluat.

La o inspecție vizuală, conținutul flaconului trebuie să fie o soluție gălbuie, limpede spre opalescentă și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile, flaconul nu trebuie utilizat.

După scoaterea flaconului din frigider, așteptați timp de cel puțin 15 minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1674/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10-august-2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține efgartigimod alfa 1 000 mg în 5 ml (200 mg/ml).

Efgartigimod alfa este un fragment Fc derivat din imunoglobulină G1 (IgG1) recombinantă umană produsă în celulă ovariană de hamster chinezesc (COH) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Gălbui, transparentă până la opalescentă, pH 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vyvgart este indicat ca

- Vyvgart este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR).
- monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică activă (CIDP) progresivă sau recidivantă după tratament anterior cu corticosteroizi sau imunoglobuline.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

Doze

Miastenia gravis generalizată

Primul ciclu de tratament și prima administrare a celui de-al doilea ciclu de tratament trebuie administrate de către sau sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Tratamentele ulterioare trebuie administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau pot fi administrate la domiciliu de către un pacient sau un îngrijitor după o instruire corepsunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată.

Doza recomandată este de 1 000 mg care va fi administrată subcutanat în cicluri de injectare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Tratamentele ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient (vezi pct. 5.1).

În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior.

La pacienții cărora în prezent li se administrează efgartigimod alfa intravenos, soluția pentru injectare subcutanată poate fi folosită ca alternativă. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții care schimbă formulările în timpul aceluiași ciclu.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică

Primele 4 injecții trebuie administrate de către sau sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Injecțiile ulterioare trebuie administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau pot fi administrate la domiciliu de către un pacient sau un îngrijitor după o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată.

Doza recomandată este de 1 000 mg care va fi administrată subcutanat sub formă de injecții o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază cu un regim de doză săptămânal și poate fi ajustat la o dată la două săptămâni pe baza evaluării clinice. În caz de agravare a simptomelor, trebuie reluată administrarea injecțiilor o dată pe săptămână.

Pentru acei pacienți care fac tranziția de la terapiile lor actuale pentru CIDP, tratamentul cu Vyvgart trebuie inițiat de preferință înainte ca efectul clinic al acestor terapii anterioare să înceapă să scadă.

Răspunsul clinic este de obicei obținut în termen de 3 luni de la inițierea tratamentului cu efgartigimod alfa subcutanat. Evaluarea clinică trebuie avută în vedere la 3 până la 6 luni după inițierea tratamentului pentru a evalua efectul tratamentului și la intervale regulate ulterior.

Doză omisă

Trebuie respectat un interval de cel puțin 3 zile între două administrări consecutive. Atunci când administrările nu pot fi efectuate la momentul programat, acestea trebuie efectuate cât mai curând posibil și cu cel puțin 3 zile înainte de următoarea administrare. Dacă mai sunt mai puțin de 3 zile până la următoarea administrare, doza omisă nu mai trebuie administrată și următoarea doză trebuie administrată la momentul programat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă și cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea efgartigimod alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. A nu se administra intravenos.

După scoaterea seringii preumplute din frigider, așteptați cel puțin 30 de minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei. Un ac de siguranță, care nu este inclus în cutie, trebuie conectat la seringă preumplută. Folosiți tehnica aseptică la manipularea seringii preumplute și în timpul administrării. Nu scuturați seringă preumplută.

În timpul administrării inițiale cu efgartigimod alfa (vezi pct. 4.2), tratamentul corespunzător pentru reacții legate de injecție și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil (vezi pct. 4.4). Locurile de injectare recomandate (abdomen) trebuie să fie în rotație, iar injecțiile nu trebuie administrate niciodată în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau tare. Medicamentul trebuie injectat în aproximativ 20 până la 30 de secunde. Injecția poate fi încetinită dacă pacientul se confruntă cu disconfort.

Prima autoadministrare trebuie să fie efectuată întotdeauna sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. După o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată, pacienții sau îngrijitorii pot injecta medicamentul la domiciliu dacă un profesionist din domeniul sănătății determină că este adecvat. Pacienții sau îngrijitorii trebuie instruiți privind injectarea Vyvgart conform indicațiilor oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni cuprinzătoare privind administrarea medicamentului, consultați Instrucțiunile de utilizare din prospect.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienți din Clasa-V, conform clasificării Fundației americane pentru Miastenia Gravis (MGFA)

Tratamentul cu efgartigimod alfa la pacienții cu MGFA Clasa-V (adică criză miastenică), definită ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și efgartigimod alfa, și potențialele lor interacțiuni (vezi pct. 4.5).

Infecții

Deoarece efgartigimod alfa determină scăderea temporară a valorilor IgG, riscul de infecții poate crește (vezi pct. 4.8 și 5.1). Cele mai frecvente infecții observate în studiile clinice au fost infecții ale căilor respiratorii superioare și infecții ale tractului urinar (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de infecție în timpul tratamentului cu Vyvgart. La pacienții cu o infecție activă, trebuie luat în considerare raportul beneficiu/risc de menținere sau de oprire a tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției. În cazul în care apar infecții grave, trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu efgartigimod alfa până la remiterea infecției.

Reacții legate de injecție și reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții legate de injecție, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau pruritul în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Acestea au fost ușoare până la moderate. Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică pentru efgartigimod alfa administrat intravenos ulterior punerii pe piață. Prima

administrare a Vyvgart trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după administrare pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de injecție. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitate, trebuie inițiate măsuri adecvate de susținere. Injecțiile ulterioare trebuie administrate cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea Vyvgart trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate și reacții anafilactice și trebuie sfătuiți ca în cazul în care acestea apar să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Imunizări

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Nu se cunosc siguranța imunizării cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate și răspunsul la imunizarea cu aceste vaccinuri în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa. Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa.

Alte vaccinuri pot fi administrate în funcție de necesitate oricând în timpul tratamentului cu efgartigimod alfa.

Imunogenitate

În cadrul unui studiu controlat activ, ARGX-113-2001, anticorpii existenți în prealabil care se leagă la efgartigimod alfa au fost detectați la 12/110 (11%) dintre pacienții cu gMG. Anticorpii anti-efgartigimod alfa au fost detectați la 19/55 (35%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa comparativ cu 11/55 (20%) dintre pacienții tratați cu formula intravenoasă. Anticorpii neutralizanți au fost detectați la 2 (4%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos.

În studiul ARGX-113-1802, au fost detectați anticorpi preexistenți care se leagă de efgartigimod alfa la 13/317 (4,1%) pacienți cu CIDP. Anticorpii anti-efgartigimod alfa au fost detectați la 20/317 (6,3%) dintre pacienții tratați în partea în regim deschis a studiului (etapa A) și la 2/111 (1,8%) dintre pacienții tratați în partea controlată cu placebo (etapa B). Au fost detectați anticorpi neutralizanți la 1 (0,3%) pacient numai în partea în regim deschis a studiului (vezi pct. 5.1).

Impactul anticorpilor antiefgartigimod alfa asupra eficacității sau siguranței, farmacocineticii și farmacodinamicii nu pot fi evaluate având în vedere incidența scăzută de anticorpi neutralizanți.

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per seringă preumplută, ceea ce spune că practic „nu conține sodiu”.

Polisorbați

Acest medicament conține 2,1 mg de polisorbat 80 în fiecare seringă, ceea ce este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efgartigimod alfa poate reduce concentrațiile compușilor care se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn), adică, imunoglobuline, anticorpi monoclonali sau derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc al subclasei IgG. Dacă este posibil, se recomandă să amânați inițierea tratamentului cu aceste produse la 2 săptămâni după ultima doză cu Vyvgart. Ca măsură de precauție, pacienții cărora li se administrează tratamentul cu aceste medicamente trebuie strict monitorizați pentru răspunsul de eficacitate așteptat cu aceste medicamente.

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatice ale efgartigimod alfa.

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Potențiala interacțiune cu vaccinurile a fost studiată în cadrul unui model non-clinic care utilizează ca antigen hemocianina Keyhole-Limpet (KLH). Administrarea săptămânală de 100 mg/kg la maimuțe nu a afectat răspunsul imunitar la vaccinarea cu KLH.

Pentru pacienții tratați cu efgartigimod alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de efgartigimod alfa (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea efgartigimod alfa în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că anticorpii, inclusiv anticorpii monoclonali terapeutici, sunt transportați activ prin placentă (după 30 de săptămâni de sarcină) prin legarea la FcRn.

Efgartigimod alfa poate trece de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Deoarece este de așteptat ca efgartigimod alfa să scadă titrurile anticorpilor și să inhibe transferul de anticorpi materni către făt, se anticipează reducerea protecției pasive pentru nou-născut. Prin urmare, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile administrării vaccinurilor vii/vii-atenuate la nou-născuții expuși la efgartigimod alfa *in utero* (vezi pct. 4.4).

Tratamentul femeilor gravide cu Vyvgart trebuie luat în considerare numai dacă beneficiul clinic depășește riscurile.

Alăptarea

Nu există informații privind prezența efgartigimod alfa în laptele uman, a efectelor asupra copilului alăptat sau efectelor asupra lactației. Nu s-au efectuat studii la animale privind trecerea efgartigimod alfa în lapte și, prin urmare, excreția în laptele matern nu poate fi exclusă. Se cunoaște că IgG matern este prezent în laptele uman. Tratamentul cu efgartigimod alfa al femeilor care alăptează trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul efgartigimod alfa asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat niciun efect al efgartigimod alfa asupra parametrilor de fertilitate la bărbați și femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vyvgart nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent observate reacții adverse au fost reacțiile la locul de injectare (33%), infecțiile căilor aeriene superioare (10,7%) și infecțiile de tract urinar (9,5%).

Profilul de siguranță general al Vyvgart administrat subcutanat pentru ambele regimuri de doză ciclice și continue a fost consecvent cu profilul de siguranță cunoscut al formulei intravenoase.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost identificate în cadrul studiilor clinice și din raportările ulterioare punerii pe piață. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de sisteme, aparate și organe și termen preferat. Grupele de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări*	Infecții ale căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
	Infecții ale tractului urinar	Frecvente
	Bronșită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^a	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Greață ^b	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*	Reacții la locul de injectare ^{c,d}	Foarte frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate*	Cefalee legată de procedură ^e	Frecvente

* A se vedea paragraful „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

^a Din raportări spontane ulterior punerii pe piață cu mod de administrare intravenoasă

^b Din raportări spontane ulterior punerii pe piață.

^c Numai administrare subcutanată.

^d (de exemplu, erupție cutanată la locul de injectare, eritem la locul de injectare, prurit la locul de injectare, durere la locul de injectare)

^e Numai administrare intravenoasă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul de injectare

În cadrul setului de date cumulate provenite din cele două studii clinice în gMG cu efgartigimod alfa administrată subcutanat (n = 168), toate reacțiile la locul de injectare au fost ușoare până la moderate și nu au dus la întreruperea tratamentului. 44,0% (n = 74) dintre pacienți s-au confruntat cu o reacție la locul de injectare. Reacțiile la locul de injectare au apărut în decurs de 24 de ore de la administrare la 78,4% (58/74) dintre pacienți și s-au remis fără tratament la 85,1% (63/74) dintre pacienți. Incidența reacțiilor la locul de injectare a fost mai crescută în primul ciclu de tratament, raportate la 36,3%

(61/168) dintre pacienți în timpul primului ciclu de tratament și a scăzut la 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) și 12,5% (10/80) dintre pacienți cu cel de-al doilea, al treilea și al patrulea ciclu de tratament. Într-un set de date cumulate din 2 studii clinice la pacienți cu CIDP cărora li s-a administrat în continuare efgartigimod alfa subcutanat, incidența reacțiilor la locul de injectare a fost de 26% (61/235). Analiza pe intervale de 3 luni a arătat că procentul de participanți cu reacții la locul de injectare a fost cel mai ridicat în primele 3 luni de tratament (73 [22,2%] participanți) și a scăzut în intervalele ulterioare de 3 luni (interval: 0 până la 17 [6,8%] participanți).

Infecții

În cadrul studiului controlat cu placebo, gMG ARGX-113-1704, cu efgartigimod alfa administrat intravenos, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost infecțiile, iar cele mai raportate infecții au fost infecții ale căilor respiratorii superioare (10,7% [n = 9] la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa și 4,8% [n = 4] la pacienții cărora li s-a administrat placebo) și infecții ale tractului urinar (9,5% [n = 8] la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos și 4,8% [n = 4] la pacienții cărora li s-a administrat placebo). Aceste infecții au fost moderate ca severitate la pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos ($\leq$ Clasa 2 conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Reacții Adverse). În general, infecțiile legate de tratament au fost raportate la 46,4% (n = 39) dintre pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos și la 37,3% (n = 31) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Durata mediană de la inițierea tratamentului la apariția infecțiilor a fost de 6 săptămâni. Incidența infecțiilor nu a crescut cu ciclurile ulterioare de tratament. Întreruperea tratamentului sau întreruperea temporară a tratamentului din cauza unei infecții a apărut la mai puțin de 2% dintre pacienți. În partea controlată cu placebo a studiului ARGX-113-1802 la pacienții cu CIDP, administrarea în continuare de efgartigimod alfa subcutanat nu a fost asociată cu nicio creștere a incidenței infecțiilor (31,5% [35/111] în grupul cu efgartigimod alfa subcutanat și 33,6% [37/110] în grupul cu placebo) (vezi pct. 5.1).

Cefalee legată de procedură

Cefaleea legată de o procedură a fost raportată la 4,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat efgartigimod alfa intravenos și la 1,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cefaleea legată de o procedură a fost raportată atunci când s-a estimat că o cefalee este asociată temporar perfuziei intravenoase cu efgartigimod alfa. Toate au fost ușoare sau moderate, cu excepția unui singur eveniment care a fost raportat ca sever (Clasa 3).

Toate celelalte reacții adverse au fost ușoare sau moderate cu excepția unui singur caz de mialgie (Clasa 3).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există semne și simptome cunoscute de supradozaj cu efgartigimod alfa. În eventualitatea unui supradozaj, nu se estimează că reacțiile adverse care pot apărea sunt diferite de cele care pot fi observate la doza recomandată. Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse și trebuie inițiat tratament simptomatic și de asistență adecvat. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu efgartigimod alfa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA58

Mecanism de acțiune

Efgartigimod alfa este un fragment de anticorp uman IgG1 realizat pentru creșterea afinității la receptorul Fc neonatal (FcRn). Efgartigimod alfa se leagă la FcRn, care determină o scădere a titrurilor de anticorpi IgG circulanți, inclusiv anticorpi IgG patogeni. Efgartigimod alfa nu afectează valorile altor imunoglobuline (IgA, IgD, IgE sau IgM) și nu le reduce pe cele ale albuminei.

Autoanticorpii IgG sunt cauza subiacentă a patogenezei bolilor autoimune mediate de IgG.

În cazul MG, aceștia afectează transmiterea neuromusculară prin legarea la receptorii de acetilcolină (AChR), tirozin kinaza musculară (MuSK) sau proteina 4 asociată cu receptorul lipoproteinei (LRP4).

În cazul CIDP, mai multe dovezi indică rolul-cheie al autoanticorpilor IgG în patogeneza acestei boli. Acestea includ demonstrarea anticorpilor IgG autoreactivi împotriva componentelor nervilor mielinizați, transferul pasiv al simptomelor CIDP la modelele animale utilizând seruri sau IgG de la pacienții cu CIDP și efectul terapeutic al plasmaferezei și al imunoadsorbtiei pentru tratarea pacienților cu CIDP.

Efecte farmacodinamice

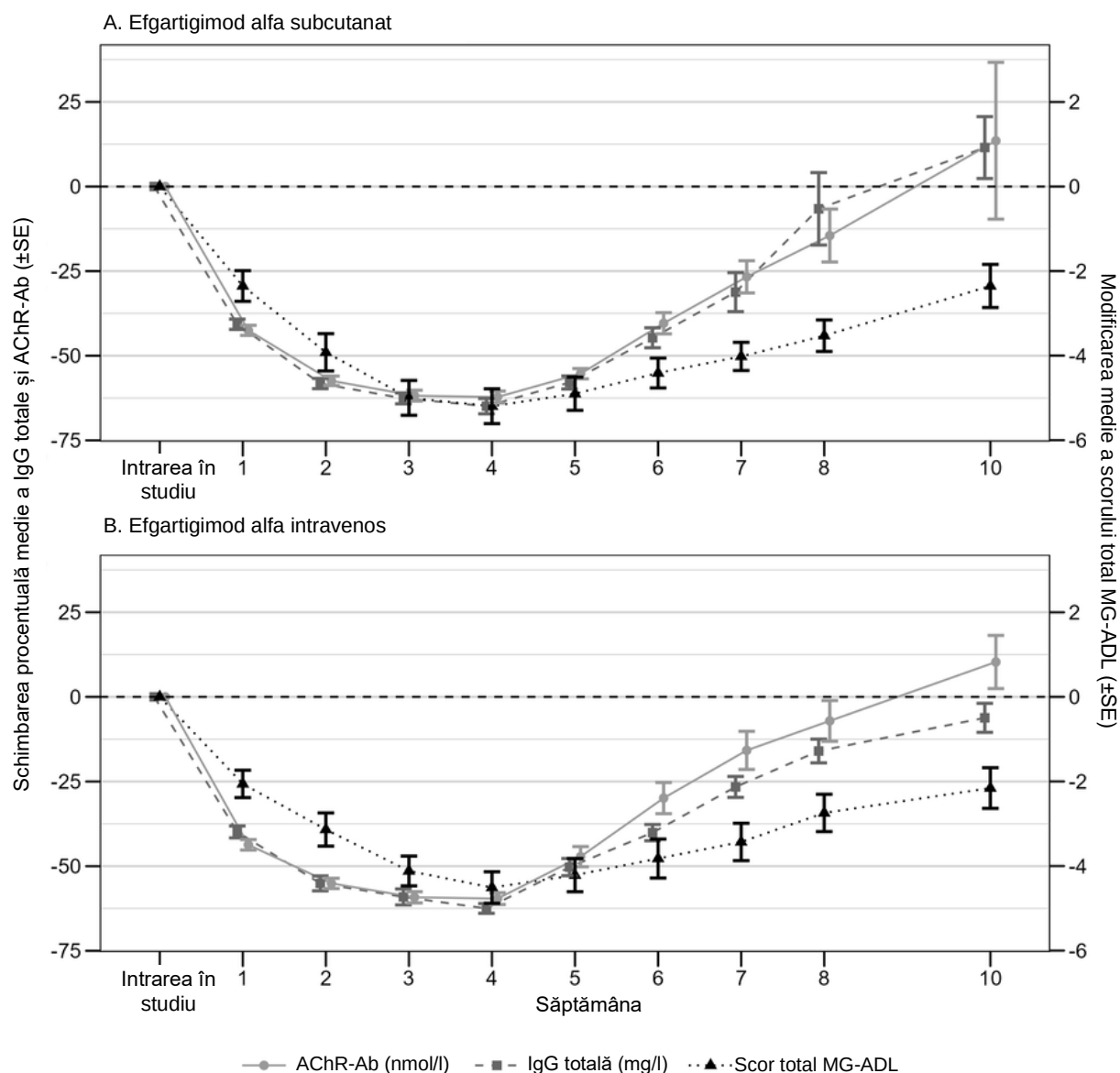
Formula intravenoasă

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, ARGX-113-1704, la pacienții gMG, efgartigimod alfa 10 mg/kg administrat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni a scăzut nivelurile serice de IgG și nivelurile de autoanticorpi AChR (AChR-Ab). Scăderea medie procentuală maximă a nivelurilor totale de IgG în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ajuns la 61% la o săptămână după ultima perfuzie a ciclului de tratament inițial și a revenit la valorile de la intrarea în studiu la 9 săptămâni după ultima perfuzie. S-au observat efecte similare pentru toate subtipurile de IgG. Scăderea nivelurilor de AChR-Ab au urmat o cronologie similară cu o scădere medie procentuală maximă de 58% la o săptămână după ultima perfuzie și revenirea la nivelurile de la intrarea în studiu în decurs de 7 săptămâni după ultima perfuzie. În timpul celui de-al doilea ciclu al studiului s-au observat modificări similare.

Formula subcutanată

În studiul ARGX-113-2001, scăderile nivelurilor de AChR-Ab au respectat un parcurs temporal comparabil cu nivelurile de IgG totale și au fost similare între grupurile cu efgartigimod alfa subcutanat și intravenos. Scăderile procentuale medii maxime ale nivelurilor de AChR-Ab de 62,2% și 59,6% au fost observate la o săptămână după ultima administrare în grupurile cu efgartigimod alfa subcutanat și intravenos. Pentru ambele grupuri cu efgartigimod alfa subcutanat și intravenos, scăderea nivelurilor de IgG total și AChR-Ab au fost asociate cu un răspuns clinic, așa cum a fost măsurat prin modificarea de la intrarea în studiu a scorului MG-ADL total (vezi figura 1).

Figura 1. Relația dintre IgG total și AChR-Ab și scorul MG-ADL total la populația AChR-Ab seropozitivă tratată cu efgartigimod alfa subcutanat (1A) și efgartigimod alfa intravenos (1B) (studiul ARGX-113-2001)



În studiul ARGX-113-1802 la pacienții cu CIDP cărora li s-a administrat în continuare o dată pe săptămână efgartigimod alfa subcutanat 1 000 mg, modificarea procentuală medie față de valoarea inițială a nivelurilor totale de IgG a fost susținută din săptămâna 4 pe toată perioada tratamentului (reducerea procentuală medie față de valoarea inițială variind între 66,8 și 71,6%).

Eficacitate și siguranță clinică

Miastenia gravis generalizată

Formula intravenoasă

Eficacitatea efgartigimod alfa pentru tratamentul Miasteniei Gravis generalizate (gMG) a fost studiată în cadrul unui studiu de 26 de săptămâni, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARGX-113-1704).

În acest studiu, pacienții au trebuit să îndeplinească următoarele criterii principale la screening:

- Clasificarea clinică a Fundației americane pentru Myasthenia Gravis (MGFA), clasa II, III sau IV;
- Pacienții cu teste serologice pozitiv sau negativ pentru anticorpii la AChR;
- Scor total pentru MG-activități cotidiene ≥ 5 ;
- La doze stabile de tratament pentru MG, înainte de screening, care au inclus inhibitori de acetilcolinesterază (AChE), steroizi sau tratament imunosupresor nesteroidian (NSIST), în asociere sau în monoterapie [NSIST au inclus, dar nu au fost limitate la azatioprină, metotrexat, ciclosporină, tacrolimus, mofetil micofenolat și ciclofosfamidă];
- Niveluri de IgG de cel puțin 6 g/l.

Pacienții cu gMG MGFA clasa V; pacienții cu lipsă documentată de răspuns clinic la PLEX; pacienții tratați cu PLEX, Ig i.v. o lună și anticorpi monoclonali șase luni înainte de inițierea tratamentului; și pacienții infectați cu hepatita B activă (acută sau cronică), seropozitivi la hepatita C și diagnostic de SIDA, au fost excluși din studiile clinice.

În total 167 de pacienți au fost înrolați în studiu și au fost randomizați fie la efgartigimod alfa intravenos ($n = 84$), fie la placebo ($n = 83$). Caracteristicile la intrarea în studiu erau similare între grupurile de tratament, inclusiv vârsta mediană la diagnosticare [45 (19-81) ani], sexul [majoritatea erau femei; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], rasă [majoritatea pacienților erau de rasă caucaziană; 84,4%], iar durata mediană de la diagnosticare [8,2 ani (efgartigimod alfa) și 6,9 ani (placebo)].

Majoritatea pacienților (77% în fiecare grup) au avut rezultate pozitive la anticorpi la AChR (AChR-Ab) și 23% dintre pacienți au avut rezultate negative pentru AChR-Ab.

În timpul studiului, la peste 80% dintre pacienții din fiecare grup s-au administrat inhibitori AChE, la peste 70% din fiecare grup de tratament s-au administrat steroizi și la aproximativ 60% din fiecare grup de tratament s-au administrat NSIST, la doze stabile. La intrarea în studiu, aproximativ 30% dintre pacienții din fiecare grup de tratament nu mai fuseseră expuși înainte la NSIST.

Scorul median total MG-ADL a fost de 9,0 în ambele grupuri de tratament, iar scorul total median pentru Myasthenia gravis cantitativă (QMG) a fost 17 și 16 în grupurile cu efgartigimod alfa și placebo.

Pacienții au fost tratați cu efgartigimod alfa intravebos 10 mg/kg administrat o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni și li s-au administrat maximum 3 cicluri de tratament.

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind scala de activități cotidiene specifică Myasthenia Gravis (MG-ADL) care evaluează impactul gMG asupra funcțiilor cotidiene. Scorul total variază de la 0 la 24, scorurile mai mari indicând o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient MG-ADL cu răspuns pozitiv a fost un pacient cu o reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Eficacitatea efgartigimod alfa a fost determinată folosind și scorul total QMG care este un sistem de evaluare care evaluează slăbiciunea musculară cu un scor total posibil de 0 până la 39, unde scorurile mai mari indică o afectare mai intensă. În cadrul acestui studiu, un pacient cu răspuns pozitiv QMG a fost un pacient care a prezentat o reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în studiu a ciclului de tratament, timp de cel puțin 4 săptămâni consecutive, prima apariție a reducerii având loc nu mai târziu de 1 săptămână după ultima perfuzie a ciclului.

Obiectivul principal de eficacitate a fost compararea procentului de respondenți MG-ADL în timpul primului ciclu de tratament (C1) între grupurile de tratament din cadrul populației seropozitive la AChR-Ab.

Un obiectiv secundar cheie a fost compararea procentului de respondenți QMG în timpul C1 între ambele grupuri de tratament la pacienții seropozitivi la AChR-Ab.

Tabelul 2. Respondenți MG-ADL și QMG în timpul ciclului 1 în cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (set de analiză mITT)

	Populație	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valoare p	Diferența efgartigimod alfa- placebo (Î 95%)
MG-ADL	Seropozitivi la AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Seropozitivi la AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = Anticorp receptor de acetilolină; MG-ADL = Activități cotidiene Myasthenia Gravis;
QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din cadrul setului de analiză; Î = interval de încredere;
Regresia logistică stratificată pentru statusul AChR-Ab (dacă este cazul), japonez/non-japonez și standard de îngrijire, cu valoarea MG-ADL la intrarea în studiu drept covariată/QMG drept covariate
Valoare p bilaterală exactă

Analizele indică faptul că ratele de răspuns în cadrul celui de-al doilea ciclu de tratament MG-ADL au fost similare cu cele din primul ciclu de tratament (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Respondenți MG-ADL și QMG în timpul ciclului 2 în cadrul populației seropozitive la AChR-Ab (set de analiză mITT)

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

AChR-Ab = Anticorp receptor de acetilolină; MG-ADL = Activități cotidiene Myasthenia Gravis;
QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din cadrul setului de analiză.

Datele exploratorii indică faptul că instalarea răspunsului a fost observată în decurs de 2 săptămâni de la prima perfuzie la 37/44 (84%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos la respondenții MG-ADL seropozitivi la AChR-Ab.

În cadrul unui studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo (ARGX-113-1704), cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclului de tratament ulterior a fost la 8 săptămâni după prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul populației generale, durata medie până la al doilea ciclu de tratament în cadrul grupului cu efgartigimod alfa intravenos a fost de 13 săptămâni (AS 5,5 săptămâni), iar durata mediană a fost de 10 săptămâni (8-26 săptămâni) de la prima perfuzie a primului ciclu de tratament. În cadrul unui studiu de extensie în regim deschis (ARGX-113-1705), cel mai timpuriu moment de inițiere a ciclurilor de tratament ulterioare a fost la 7 săptămâni.

La pacienții care au răspuns la tratament, durata ameliorării clinice a fost de 5 săptămâni la 5/44 (11%) pacienți, 6-7 săptămâni la 14/44 (32%) pacienți, 8-11 săptămâni la 10/44 (23%) pacienți și 12 săptămâni sau mai mult la 15/44 (34%) pacienți.

Formula subcutanată

S-a efectuat un studiu clinic randomizat, în regim deschis, cu grup paralel de tratament, cu durata de 10 săptămâni (ARGX-113-2001) la pacienți adulți cu gMG pentru a evalua non-inferioritatea efectului farmacodinamic al efgartigimod alfa subcutanat în comparație cu efgartigimod alfa intravenos. Principalele criterii de includere și excludere au fost aceleași cu cele din studiul ARGX-113-1704.

În total au fost randomizați 110 pacienți și cărora li s-a administrat un ciclu de administrări o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni cu efgartigimod alfa subcutanat 1 000 mg (n = 55) sau efgartigimod alfa intravenos 10 mg/kg (n = 55). Majoritatea pacienților au fost pozitivi la anticorpii anti-AChR (AChR-Ab): 45 de pacienți (82%) din grupul cu efgartigimod alfa subcutanat și 46 de pacienți (84%) din grupul cu efgartigimod alfa intravenos. Tuturor pacienților li s-au administrat doze stabile de

tratament cu MG înainte de selecție, care a inclus inhibitori AChE, steroizi sau TISNS, asociate sau în monoterapie.

Caracteristicile la intrarea în studiu au fost similare între grupurile de tratament.

În timpul studiului, peste 80% din pacienții din fiecare grup au luat inhibitori AChE, peste 60% din pacienții din fiecare grup au luat steroizi și aproximativ 40% din fiecare grup au luat TISNS la doze stabile. La intrarea în studiu, aproximativ 56% din pacienții din fiecare grup de tratament nu mai fuseseră expuși la TISNS.

Criteriul final de evaluare a fost comparația reducerii procentuale a nivelurilor de IgG total față de intrarea în studiu în Ziua 29 între grupurile de tratament în cadrul populației generale. Rezultatele populației AChR-Ab seropozitive demonstrează non-inferioritatea efgartigimodului alfa subcutanat în comparație cu efgartigimodul alfa intravenos (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4. Analiza ANCOVA a modificării procentuale față de intrarea în studiu a nivelului IgG total în ziua 29 în cadrul populației AChR-Ab seropozitive (set de analiză mITT)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa i.v.			Diferența Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa i.v.		
N	Media LS	Î 95%	N	Media LS	Î 95%	LS a diferenței medii	Î 95%	valoare-p
41	-66,9	-69,78; -64,02	43	-62,4	-65,22; -59,59	-4,5	-8,53; -0,46	< 0,0001

AChR-Ab = anticorp receptor de acetilcolină; ANCOVA = analiza covarianței; Î = interval de încredere; s.c. = subcutanat; i.v. = intravenos; LS = cele mai mici pătrate; mITT = set de analiză a intenției de tratament modificate; N = număr de pacienți pe grup care au fost incluși în analiza ANCOVA

Criteriile finale de evaluare a eficacității secundare au fost comparațiile procentului de respondenți MG-DL și QMG așa cum au fost definiți în studiul ARGX-113-1704, între ambele grupuri de tratament. Rezultatele din populația AChR-Ab seropozitivă sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Respondenții MG-ADL și QMG în ziua 29 în cadrul populației AChR-Ab seropozitive (set de analiză mITT)

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

AChR-Ab = anticorp receptor de acetilcolină; MG-ADL = Myasthenia Gravis, Activități de trai cotidian; QMG = Myasthenia Gravis cantitativă; s.c. = subcutanat; i.v. = intravenos; mITT = intenție de tratament modificată; n = număr de pacienți pentru care s-a raportat observarea; N = număr de pacienți din setul de analiză; Î = interval de încredere

Datele exploratorii indică că instalarea unui răspuns a fost observată în decurs de 2 săptămâni de la administrarea inițială la 28/32 (88%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa subcutanat și 27/33 (82%) dintre pacienții tratați cu efgartigimod alfa intravenos în grupul de respondenți AChR-Ab seropozitivi MG-ADL.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică

Eficacitatea efgartigimod alfa subcutanat pentru tratamentul adulților cu CIDP a fost studiată într-un studiu prospectiv, multicentric ARGX-113-1802 desfășurat în 2 etape de tratament: o etapă A în regim deschis și o etapă B cu retragere randomizată, în regim dublu-orb, controlată cu placebo.

Pacienții au urmat sau nu un tratament CIDP în cursul celor 6 luni anterioare intrării în studiu. Cei care au urmat un tratament CIDP anterior, precum și cei care nu au urmat un tratament CIDP fără dovezi

documentate de deteriorare recentă a CIDP, au intrat într-o perioadă de așteptare fără tratament, iar pacienții care au demonstrat dovezi de deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic au intrat apoi în etapa A a studiului. Cei care nu au urmat tratamentul CIDP și care au prezentat dovezi documentate recente de deteriorare a CIDP au omis perioada de testare și au intrat direct în etapa A.

În total 322 de pacienți au fost înrolați în etapa A. Pacienților li s-au administrat până la 12 injecții o dată pe săptămână cu efgartigimod alfa subcutanat 1 000 mg până când au apărut dovezi de ameliorare clinică (ECI) la 2 vizite de studiu consecutive. Ulterior, pacienții cu ECI confirmată au intrat în etapa B a studiului și au fost randomizați pentru a li se administra săptămânal efgartigimod alfa subcutanat (111 pacienți) sau placebo (110 pacienți). ECI a fost definită ca o ameliorare clinică a cauzei și tratamentului neuropatiei inflamatorii ajustată (aINCAT) sau o ameliorare valorilor pe scala Rasch-built Inflammatory Overall Disability Scale (I- RODS)/Grip Strength la pacienții care au prezentat deteriorări numai pe aceste scale înainte de etapa A.

În etapa A, pacienții au avut o vârstă mediană de 54 de ani (interval: 20 la 82 de ani), un timp median de la diagnosticarea CIDP de 2,8 ani și un scor INCAT median de 4,0. Șaizeci și cinci la sută au fost bărbați și 66% au fost caucazieni. În stadiul B, pacienții au avut o vârstă mediană de 55 de ani (interval: 20 - 82 de ani), un timp median de la diagnosticarea CIDP de 2,2 ani și un scor INCAT median de 3,0. Șaizeci și patru la sută au fost bărbați și 65% au fost caucazieni. Caracteristicile de bază ale stadiului B au fost similare între grupurile de tratament.

În etapa A, criteriul final primar a fost procentul de respondenți definiți ca pacienți care au obținut ECI confirmat. Criteriul principal de evaluare a fost îndeplinit la 66,5% dintre pacienți; detalii suplimentare sunt prezentate în Tabelul 6.

Un criteriu secundar de evaluare în etapa A a fost timpul până la prima ECI confirmată. Săptămâna 4 a fost cel mai timpuriu moment la care au putut fi îndeplinite criteriile pentru ECI. La acel moment, până la 40% dintre pacienți au obținut ECI. Pe baza unei analize suplimentare pre-specificate, 25% dintre pacienți au prezentat ameliorări relevante din punct de vedere clinic după 9 zile la cel puțin unul dintre cei 3 parametri (aINCAT, I-RODS sau Grip Strength (Forța de prindere)).

Majoritatea pacienților au obținut confirmarea ECI în toate grupurile de medicamente CIDP anterioare.

Tabelul 6. Dovezi ale îmbunătățirii clinice la pacienții cu CIDP în etapa A a ARGX-113-1802

Respondenții ECI și timpul până la confirmarea inițială a ECI	Etapa A
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 322)
Respondenți ECI (pacienți cu ameliorare clinică confirmată) n/N (%) (ÎI 95%)	214/322 (66,5%) (61,0; 71,6)
Timpul până la confirmarea inițială a ECI în zile mediană (ÎI 95%)	43,0 (31,0; 51,0)

n = numărul de pacienți pentru care a fost raportată observația; N = numărul de pacienți din setul de analiză

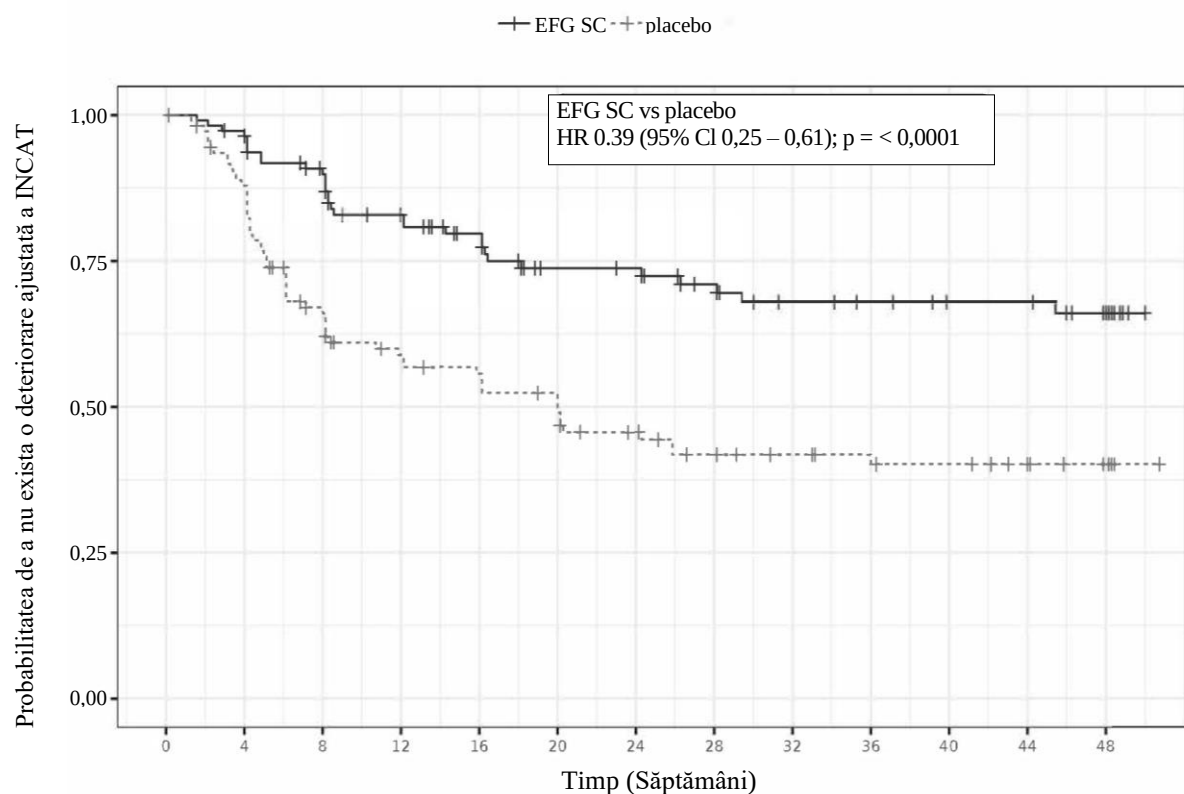
În etapa B, criteriul final primar a fost definit ca timpul până la apariția primei dovezi de deteriorare clinică (o creștere de 1 punct a aINCAT comparativ cu etapa B inițială, care a fost confirmată la o vizită consecutivă după prima creștere de 1 punct a aINCAT sau, o creștere de ≥ 2 puncte a aINCAT comparativ cu etapa B inițială). Pacienților cărora li s-a administrat efgartigimod alfa subcutanat au rămas fără recidivă (adică fără deteriorare clinică) semnificativ mai mult timp comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, după cum demonstrează un risc relativ de 0,394 [ÎI 95% (0,253; 0,614)]. 31/111 (27,9%) dintre pacienții care au primit efgartigimod alfa subcutanat în timpul etapei B a studiului au recidivat comparativ cu 59/110 (53,6%) dintre pacienții care au primit placebo. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7 și Figura 2.

Tabelul 7. Prima dovadă de deteriorare clinică la pacienții cu CIDP în studiul ARGX-113-1802 etapa B

Timpul până la prima creștere a aINCAT (deteriorare clinică)	Etapa B	
	Efgartigimod alfa s.c. (N = 111)	Placebo (N = 110)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,394 (0,253; 0,614) valoare p < 0,0001	
Timp median în zile (ÎI 95%)	NC (NC; NC)	140,0 (75,0; NC)

NC = nu s-a calculat; N = numărul de pacienți din setul de analiză; aINCAT = cauza și tratamentul neuropatiei inflamatorii, ajustată

Figura 2. Timpul până la prima deteriorare a valorilor aINCAT (curba Kaplan-Meier) la pacienții cu CIDP în studiul ARGX-113-1802 etapa B



Număr de participanți cu risc

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

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vyvgart la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în miastenia gravis (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Vyvgart în toate subgrupele de copii și adolescenți în CIDP (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pe baza analizei datelor FC ale populației, biodisponibilitatea estimată cu efgartigimod alfa 1 000 mg subcutanat este de 77%.

C_{trough} mediu după administrările o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni cu efgartigimod alfa 1 000 mg subcutant și efgartigimod alfa 10 mg/kg intravenos au fost 22,0 $\mu\text{g/ml}$ (37% CV) și 14,9 $\mu\text{g/ml}$ (43% CV). ASC_{0-168h} a efgartigimod alfa după administrarea unui ciclu de tratament cu 1 000 mg subcutanat și 10 mg/kg intravenos au fost comparabile.

La pacienții cărora li s-a administrat subcutanat în continuare efgartigimod alfa 1 000 mg o dată pe săptămână, C_{trough} mediu a variat de la 14,9 la 20,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Pe baza analizei datelor FC ale unei populații de subiecți și pacienți sănătoși, volumul de distribuție este de 18 l.

Metabolizare

Se estimează că efgartigimod alfa va fi metabolizat de enzimele proteolitice în peptide și aminoacizi mici.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 80 până la 120 ore (3 până la 5 zile). Pe baza analizei datelor FC ale unei populații, clearance-ul este 0,128 l/h. Greutatea moleculară a efgartigimod alfa este de aproximativ 54 kDa, care este limita de molecule care sunt filtrate pe cale renală.

Liniaritate/Non-liniaritate

Profilul farmacocinetic al efgartigimod alfa este liniar, independent de doză sau timp, cu acumulare minimă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă și greutate corporală

Farmacocinetica efgartigimod alfa nu a fost afectată de vârstă (19-84 ani), sex, rasă și greutate corporală.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienți cu insuficiență renală.

Efectul markerului care evaluează funcția renală, rata de filtrare glomerulară estimată [eGFR] drept covariată în cadrul unei analize farmacocinetice a populației a indicat o creștere a expunerii (11% până la 21%) la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/minut/1,73 m²). La pacienții cu insuficiență renală ușoară nu se recomandă ajustarea specifică a dozei.

Nu există date suficiente privind impactul insuficienței renale moderate (eGFR 30-59 ml/minut/1,73 m²) și a insuficienței renale severe (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²) asupra parametrilor farmacocinetici ai efgartigimod alfa.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienți cu insuficiență hepatică.

Efectul asupra markerilor funcției hepatice drept covariată în cadrul unei analize a farmacocineticii nu a indicat niciun impact asupra farmacocineticii efgartigimod alfa.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate.

În cadrul studiilor privind funcția de reproducere la șobolan și iepure, administrarea intravenoasă a efgartigimod alfa nu a dus la reacții adverse asupra fertilității și sarcinii, și nici nu s-au observat efecte teratogene până la niveluri de doze de 11 ori mai mari (șobolan) și de 56 de ori mai mari (iepure) față de expunerea la 10 mg/kg la om (pe baza ASC).

Carcinogenitate și genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii de evaluare a potențialului carcinogen și genotoxic al efgartigimod alfa.

În majoritatea țesuturilor din corpul uman s-a găsit hialuronidază. Datele non-clinice pentru hialuronidaza umană recombinantă nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, inclusiv criteriile finale de evaluare farmacologică a siguranței. Studiile de toxicologie a funcției reproducătoare cu rHuPH20 au evidențiat toxicitatea embriofetală la șoarece la expuneri sistemice crescute, dar nu au indicat un potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20)
Clorhidrat de L-arginină
L-histidină
Clorură de L-histidină monohidrat
L-metionină
Polisorbat 80 (E433)
Clorură de sodiu
Zaharoză
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Pacienții pot depozita seringă preumplută nedeschisă la temperatura camerei, în cutia originală, la o temperatură de până la 30 °C, pentru o perioadă unică de până la 1 lună de la scoaterea din frigider sau până la data expirării, luându-se în considerare prima dată dintre cele două.

Din punct de vedere microbian, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție de 5 ml într-o seringă preumplută de unică folosință (sticlă de tip I) cu dop de cauciuc și capac cu vârf de cauciuc.

Mărimea ambalajului:

1 seringă preumplută.

4 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Vyvgart este prezentat drept soluție gata de utilizat într-o seringă preumplută pentru o singură utilizare. Medicamentul nu trebuie diluat.

La o inspecție vizuală, conținutul seringii preumplute trebuie să aibă o culoare gălbuie, limpede spre opalescentă și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile, seringă preumplută nu trebuie utilizată.

După scoaterea seringii preumplute din frigider, așteptați timp de cel puțin 30 minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei (vezi pct. 4.2). După pregătirea pentru injectare, aceasta trebuie administrată imediat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1674/003

EU/1/22/1674/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10-august-2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) substanței(lor) biologice active

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Regatul Unit

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyvgart 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
efgartigimod alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

400 mg/20 ml
Fiecare flacon de 20 ml conține efgartigimod alfa 400 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți fosfat dihidrogenat sodic monohidrat; fosfat hidrogen disodic, anhidru; clorură de sodiu; clorură de arginină; polisorbit 80; apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.
A nu se scutura.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1674/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vyvgart 20 mg/ml concentrat steril
efgartigimod alfa
Pentru utilizare i.v. după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A nu se scutura.

A se păstra în ambalajul original.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă
efgartigimod alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 20 ml conține efgartigimod alfa 1 000 mg/5,6 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți Hialuronidază umană recombinantă; L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat; L-metionină; polisorbit 20, clorură de sodiu; zaharoză; apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare subcutanată.
A nu se scutura.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1674/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

vyvgart 1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vyvgart 1 000 mg injectabil
efgartigimod alfa
Subcutanat

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A nu se scutura.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
efgartigimod alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O seringă preumplută conține efgartigimod alfa 1 000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți Hialuronidază umană recombinantă; Clorhidrat de L-arginină, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat; L-metionină; polisorbit 80, clorură de sodiu; zaharoză; apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă
1 seringă preumplută
4 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare subcutanată.
A nu se scutura.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1674/003 1 seringă preumplută
EU/1/22/1674/004 4 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

vyvgart 1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT PE SPATELE TĂVII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
efgartigimod alfa

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

argenx (siglă)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Pentru informații privind depozitarea, a se vedea prospectul.
A nu se scutura.
Numai pentru o singură utilizare

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Vyvgart 1 000 mg injectabil
efgartigimod alfa
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Vyvgart 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă efgartigimod alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vyvgart și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vyvgart
3. Cum să utilizați Vyvgart
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vyvgart
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vyvgart și pentru ce se utilizează

Ce este Vyvgart

Vyvgart conține substanța activă efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se leagă și blochează o proteină din corp numită receptor Fc neonatal (FcRn). Prin blocarea FcRn, efgartigimod alfa scade valoarea autoanticorpilor IgG care sunt proteine ale sistemului imunitar care atacă din greșeală anumite părți din corpul unei persoane.

Pentru ce se utilizează Vyvgart

Vyvgart se utilizează împreună cu tratamentul standard pentru a trata adulții cu Miastenia Gravis generalizată (gMG), o boală autoimună care cauzează slăbiciune musculară. gMG poate afecta mai multe grupuri de mușchi din tot corpul. Această afecțiune poate duce la dificultățile de respirație, oboseala extremă și dificultăți la înghițire.

La pacienții cu gMG, autoanticorpii IgG atacă și deteriorează proteinele din nervi numite receptori de acetilcolină. Din cauza acestei deteriorări, nervii nu mai pot contracta mușchii în mod normal, fapt care duce la slăbiciunea musculară și dificultăți de deplasare. Prin legarea la proteina FcRn și scăderea nivelurilor de autoanticorpi, Vyvgart poate îmbunătăți capacitatea mușchilor de a se contracta și reduce simptomele bolii și impactul acestora asupra activităților zilnice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vyvgart

Nu utilizați Vyvgart

- dacă sunteți alergic la efgartigimod alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Vyvgart, adresați-vă medicului dumneavoastră.

MGFA Clasa-V

Medicul dumneavoastră nu vă poate prescrie acest medicament dacă respirați cu ajutorul unui aparat de ventilație, din cauza slăbiciunii musculare provocate de gMG (criză miastenică).

Infecții

Tratamentul cu Vyvgart poate reduce rezistența dumneavoastră naturală la infecții. Așadar, înainte de a începe să utilizați Vyvgart, informați-vă medicul dacă aveți infecții.

Reacții la perfuzie și reacții alergice

Vyvgart conține o proteină care poate cauza reacții la unele persoane, cum sunt erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi. Vyvgart poate cauza reacție anafilactică (o reacție alergică gravă). Dacă vă confrunțați cu reacții alergice precum umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți la respirație, senzație de pierdere a conștienței sau erupții trecătoare pe piele în timpul sau după perfuzie, spuneți imediat medicului.

Veți fi monitorizat pentru apariția semnelor unei reacții la perfuzie sau reacție alergică pe parcursul și la 1 oră după tratament.

Imunizări (vaccinări)

Vă rugăm să vă informați medicul dacă vi s-a administrat un vaccin în ultimele 4 săptămâni sau dacă intenționați să vă vaccinați în viitorul apropiat.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârsta sub 18 ani, deoarece la acest grup de vârstă nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Vyvgart.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale pentru tratamentul pacienților cu vârsta peste 65 de ani.

Vyvgart împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se estimează că Vyvgart influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

Vyvgart conține sodiu

Acest medicament conține 67,2 mg de sodiu (componenta principală a sării de masă/de gătit) în fiecare flacon. Acesta este echivalent cu 3,4% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult. Acest medicament va fi preparat ulterior pentru administrare cu soluție care conține sodiu și acest aspect trebuie avut în vedere în legătură cu aportul total de sodiu al pacientului din toate sursele, în fiecare zi.

Vyvgart conține polisorbate

Acest medicament conține 4,1 mg de polisorbate 80 în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbateii pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Vyvgart

Tratamentul vă va fi administrat de medicul dumneavoastră sau alt furnizor de servicii medicale. Furnizorul dvs. de servicii medicale va dilua mai întâi medicamentul. Diluția va fi administrată dintr-o pungă de perfuzie printr-un tub direct în una dintre venele dumneavoastră în decurs de 1 oră.

Ce doză de Vyvgart vi se va administra și cât de des

Doza care vi se va administra va depinde de greutatea dumneavoastră corporală și vă va fi administrată în cicluri de o perfuzie pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când sunt necesare ciclurile de tratament ulterioare. La sfârșitul acestui document sunt furnizate instrucțiuni pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind utilizarea corespunzătoare a acestui medicament.

Dacă vi s-a administrat mai mult Vyvgart decât trebuie

Dacă suspectați că vi s-a administrat o doză mai mare de Vyvgart decât cea prescrisă, vă rugăm să vă contactați medicul pentru recomandări.

Dacă uitați să vă prezentați la o programare pentru administrarea Vyvgart

Dacă uitați să vă prezentați la o programare, vă rugăm să vă contactați medicul imediat pentru asistență și consultați secțiunea de mai jos „Dacă încetați să utilizați Vyvgart”.

Dacă încetați să utilizați Vyvgart

Înteruperea sau oprirea tratamentului cu Vyvgart poate cauza reapariția simptomelor gMG. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu Vyvgart. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele reacții adverse și riscuri. De asemenea, medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile Vyvgart înainte de tratament.

Spuneți imediat medicului dacă observați:

semne ale unei reacții alergice grave (reacție anafilactică) precum umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți la respirație, senzație de pierdere a conștienței sau erupții trecătoare pe piele în timpul sau după perfuzie.

Dacă nu sunteți sigur ce sunt reacțiile adverse de mai jos, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vi le explica.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul nasului și gâtului (ale căilor aeriene superioare).

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere sau senzație de arsură în timpul urinării, care poate fi un semn al unei infecții a tractului urinar
- inflamarea căilor respiratorii de la nivelul plămânilor (bronșită)

- durere musculară (mialgie)
- durere de cap în timpul sau după administrarea Vyvgart
- greață.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacții alergice în timpul sau după perfuzie:
 - umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți de respirație
 - piele palidă, puls slab sau rapid sau senzația de pierdere a cunoștinței
 - erupție cutanată subită, mâncărimi sau urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vyvgart

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile și/sau dacă lichidul din flacon prezintă modificări de culoare.

Medicamentul trebuie administrat imediat după diluare, iar perfuzia cu soluție diluată trebuie finalizată în decurs de 4 ore de la diluare. Lăsați medicamentul diluat să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare. Perfuzia trebuie finalizată în decurs de 4 ore de la scoaterea acesteia din frigider.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyvgart

Substanța activă este efgartigimod alfa.

- Fiecare flacon de 20 ml conține 400 mg de efgartigimod alfa (20 mg/ml).

Celelalte componente sunt:

- fosfat dihidrogenat sodic, monohidrat
- fosfat hidrogen disodic, anhidru
- clorură de sodiu
- clorură de arginină
- polisorbit 80 (E433)
- apă pentru preparate injectabile

Cum arată Vyvgart și conținutul ambalajului

Vyvgart este prezentat sub formă de concentrat steril pentru perfuzie intravenoasă (i.v.) (20 ml într-un flacon – dimensiunea ambalajului: 1).

Vyvgart este un lichid. Acesta este incolor spre ușor gălbui, transparent până aproape transparent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Fabricantul

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

argenx BV
Tlf: +47 800 62 225
medinfo.no@argenx.com

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Vyvgart

1. Cum este ambalat Vyvgart?

Fiecare flacon conține 400 mg efgartigimod alfa la o concentrație de 20 mg/ml, care va fi diluat în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție.

2. Înainte de administrare

Reconstituirea și diluarea trebuie efectuate în conformitate cu normele de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Vyvgart trebuie preparat pentru administrare de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în condiții de asepsie.

Folosind formula din tabelul de mai jos, calculați următoarele:

- Doza de Vyvgart necesară, în funcție de greutatea corporală a pacientului la doza recomandată de 10 mg/kg. Pentru pacienții care cântăresc peste 120 kg, folosiți o greutate corporală de 120 kg pentru a calcula doza. Doza totală maximă pe perfuzie este 1 200 mg. Fiecare flacon conține 400 mg de efgartigimod alfa la o concentrație de 20 mg/ml.
- Numărul de flacoane necesare.
- Volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Volumul total de medicament diluat este 125 ml.

Tabelul 1. Formula

Pasul 1 – Calculați doza (mg)	$10 \text{ mg/kg} \times \text{greutate (kg)}$
Pasul 2 – Calculați volumul de concentrat (ml)	$\text{doza (mg)} \div 20 \text{ mg/ml}$
Pasul 3 – Calculați numărul de flacoane	$\text{volum de concentrat (ml)} \div 20 \text{ ml}$
Pasul 4 – Calculați volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (ml)	$125 \text{ ml} - \text{volum de concentrat (ml)}$

3. Prepararea și administrarea

- A nu se administra Vyvgart sub formă de injecție intravenoasă sau injecție în bolus.
- Vyvgart trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă conform descrierii de mai jos.

Preparare

- La o inspecție vizuală, conținutul flaconului trebuie să fie limpede spre ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile și/sau dacă lichidul din flacon este decolorat, flaconul trebuie eliminat. Nu scuturați flacoanele.
- În condiții aseptice în timpul preparării soluției diluate:
 - Extrageți ușor cantitatea necesară de Vyvgart din numărul corespunzător de flacoane cu o seringă și un ac sterile. Eliminați orice flacoane utilizate parțial sau goale.
 - Transferați doza calculată de medicament într-o pungă de perfuzie.
 - Diluați medicamentul extras prin adăugarea cantității calculate de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a ajunge la un volum total de 125 ml.
 - Răsturnați ușor punga de perfuzie care conține medicamentul diluat **fără a o scutura** pentru a asigura o amestecare metodică a medicamentului și a diluantului.

- Soluția de efgartigimod alfa diluată în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție poate fi administrată folosind pungi din polietilenă (PE), clorură de polivinil (PVC), acetat de vinil etilenă (EVA) și etilenă/copolimer polipropilenic (pungi din poliolefină), precum și cu linii de perfuzie din PE, PVC și poliuretan/polipropilenă, împreună cu filtre din poliuretan (PUR) sau PVC, cu membrană a filtrului din polietersulfonă (PES) sau fluorură de poliviniliden (PVDF).

Administrare

- Vyvgart trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă de către un profesionist din domeniul sănătății. A nu se administra sub formă de injecție intravenoasă sau injecție în bolus.
- Inspectați soluția vizual pentru particule înainte de administrare.
- Perfuzati în total 125 ml de medicament diluat în decurs de 1 oră, utilizând un filtru de 0,2 μm. Administrați întreaga cantitate de soluție. După administrarea medicamentului, perfuzia trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție.
- Administrați imediat după diluare și finalizați perfuzia cu soluție diluată în decurs de 4 ore de diluare.
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană. Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela. Înainte de administrare, lăsați medicamentul diluat să ajungă la temperatura camerei. Încheiați perfuzarea în decurs de 4 ore de la scoaterea acesteia din frigider. Medicamentul diluat nu trebuie încălzit în nicio altă manieră decât în aerul ambiental.
- În caz de reacții la perfuzie, perfuzia trebuie administrată la o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită.
- În porturile laterale ale perfuziei nu trebuie injectate alte medicamente sau amestecate cu Vyvgart.

4. Condiții speciale de manipulare și depozitarea

Păstrați flacoanele la frigider (2 °C - 8 °C) până în momentul utilizării. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Prospect: Informații pentru pacient

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă efgartigimod alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vyvgart și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vyvgart
3. Cum să utilizați Vyvgart
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vyvgart
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vyvgart și pentru ce se utilizează

Ce este Vyvgart

Vyvgart conține substanța activă efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se leagă și blochează o proteină din corp numită receptor Fc neonatal (FcRn). Prin blocarea FcRn, efgartigimod alfa scade valoarea autoanticorpilor imunoglobulinei G (IgG) care sunt proteine ale sistemului imunitar care atacă din greșeală anumite părți din corpul unei persoane.

Pentru ce se utilizează Vyvgart

Vyvgart se utilizează împreună cu tratamentul standard pentru a trata adulții cu Miastenia Gravis generalizată (gMG), o boală autoimună care cauzează slăbiciune musculară. gMG poate afecta mai multe grupuri de mușchi din tot corpul. Această afecțiune poate duce la dificultățile de respirație, oboseala extremă și dificultăți la înghițire.

La pacienții cu gMG, autoanticorpii IgG atacă și deteriorează proteinele din nervi numite receptori de acetilcolină. Din cauza acestei deteriorări, nervii nu mai pot contracta mușchii în mod normal, fapt care duce la slăbiciunea musculară și dificultăți de deplasare. Prin legarea la proteina FcRn și scăderea nivelurilor de autoanticorpi, Vyvgart poate îmbunătăți capacitatea mușchilor de a se contracta și reduce simptomele bolii și impactul acestora asupra activităților zilnice.

Vyvgart este utilizat și pentru tratarea adulților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP), o formă de boală autoimună. CIDP cauzează slăbiciune musculară și/sau amorteală în principal la nivelul picioarelor și al brațelor. Vyvgart poate proteja nervii de a fi deteriorați și poate reduce simptomele bolii și impactul acestora asupra activităților zilnice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vyvgart

Nu utilizați Vyvgart

- dacă sunteți alergic la efgartigimod alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Vyvgart, adresați-vă medicului dumneavoastră.

MGFA Clasa-V

Medicul dumneavoastră nu vă poate prescrie acest medicament dacă respirați cu ajutorul unui aparat de ventilație, din cauza slăbiciunii musculare provocate de gMG (criză miastenică).

Infecții

Tratamentul cu Vyvgart poate reduce rezistența dumneavoastră naturală la infecții. Așadar, înainte de a începe să utilizați Vyvgart, informați-vă medicul dacă aveți infecții.

Reacții la injecție și reacții alergice

Vyvgart conține o proteină care poate cauza reacții la unele persoane, cum sunt erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi. Vyvgart poate cauza reacție anafilactică (o reacție alergică gravă). Dacă vă confrunțați cu reacții alergice precum umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți la respirație, senzație de pierdere a conștienței sau erupții trecătoare pe piele în timpul sau după injecție, spuneți imediat medicului.

Imunizări (vaccinări)

Vă rugăm să vă informați medicul dacă vi s-a administrat un vaccin în ultimele 4 săptămâni sau dacă intenționați să vă vaccinați în viitorul apropiat.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârstă sub 18 ani, deoarece la acest grup de vârstă nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Vyvgart.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale pentru tratamentul pacienților cu vârsta peste 65 de ani.

Vyvgart împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se estimează că Vyvgart influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

Vyvgart conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu pe flacon. Acesta înseamnă practic „fără sodiu”.

Vyvgart conține polisorbate

Acest medicament conține 2,7 mg de polisorbate 20 în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Vyvgart

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce doză de Vyvgart vi se va administra și cât de des

Miastenia gravis generalizată

Doza recomandată este de 1 000 mg administrată în cicluri de o injecție pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când sunt necesare ciclurile de tratament ulterioare.

Dacă vi se administrează deja tratament cu Vyvgart intravenos și doriți să treceți la Vyvgart subcutanat, trebuie să vi se administreze injecția subcutanată în locul perfuziei intravenoase la începutul următorului ciclu de tratament.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică

Doza recomandată este de 1 000 mg, o injecție pe săptămână. În funcție de modul în care răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră poate modifica această doză la 1 injecție la interval de 2 săptămâni.

Injecția Vyvgart

Vyvgart se administrează prin injecția sub piele (*subcutanat*). Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă, după o instruire corespunzătoare, dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră vă poate injecta Vyvgart. Prima autoinjectare trebuie efectuată în fața profesionistului din domeniul sănătății. Este important să nu încercați să injectați Vyvgart înainte de a fi instruit de un profesionist din domeniul sănătății.

Dacă dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră vă injectează Vyvgart, trebuie să citiți cu atenție și să urmați Instrucțiunile de administrare de la sfârșitul acestui prospect (vezi „**Instrucțiuni importante de utilizare**”). Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta dacă aveți întrebări despre autoadministrarea injecției.

Dacă utilizați mai mult Vyvgart decât trebuie

Deoarece Vyvgart este comercializat într-un flacon pentru o singură folosință, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți preocupat, vă rugăm să vă contactați medicul, farmacistul sau asistenta pentru recomandări.

Dacă omiteți o doză sau uitați să vă prezentați la o programare pentru administrarea Vyvgart Mențineți evidența următoarelor dumneavoastră doze. Este important să utilizați Vyvgart exact cum v-a prescris medicul.

- Dacă omiteți o doză în decurs de trei zile de când ar fi trebuit să v-o administrați, luați doza imediat ce vă aduceți aminte și apoi urmați calendarul de dozare original.
- Dacă omiteți o doză cu mai mult de trei zile, întrebați medicul dumneavoastră când să luați următoarea doză.
- Dacă uitați să vă prezentați la o programare, vă rugăm să vă contactați medicul imediat pentru asistență.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Vyvgart

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Vyvgart poate cauza reapariția simptomelor. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu Vyvgart. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele reacții adverse și riscuri. De asemenea, medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile Vyvgart înainte de tratament.

Spuneți imediat medicului dacă observați:

semne ale unei reacții alergice grave (reacție anafilactică) precum umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți la respirație, senzație de pierdere a conștiinței sau erupții trecătoare pe piele în timpul sau după injecție.

Dacă nu sunteți sigur ce sunt reacțiile adverse de mai jos, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vi le explica.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul nasului și gâtului (ale căilor aeriene superioare)
- reacții la locul de administrare a injecției, care includ înroșire, mâncărime, durere. Aceste reacții la locul de injectare sunt, de regulă, ușoare până la moderate și de obicei apar în decurs de o zi după injecție.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere sau senzație de arsură în timpul urinării, care poate fi un semn al unei infecții a tractului urinar
- inflamarea căilor respiratorii de la nivelul plămânilor (bronșită)
- durere musculară (mialgie)
- greață.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacții alergice în timpul sau după injecție:
 - umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți de respirație
 - piele palidă, puls slab sau rapid sau senzația de pierdere a cunoștinței
 - erupție cutanată subită, mâncărimi sau urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vyvgart

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.

Dacă este cazul, flacoanele nedeschise pot fi deozitate la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de până la 3 zile. După depozitarea la temperatura camerei, flacoanele nedeschise pot fi introduse înapoi

în frigider. Durata totală a timpului de păstrare în afara frigiderului și la temperatura camerei nu trebuie să depășească 3 zile.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyvgart

- Substanța activă este efgartigimod alfa. Fiecare flacon conține 1 000 mg efgartigimod alfa în 5,6 ml. Fiecare ml conține 180 mg de efgartigimod alfa.
- Celelalte componente sunt: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat, L-metionină, Polisorbat 20 (E432), clorură de sodiu, zaharoză, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Vyvgart conține sodiu”.

Cum arată Vyvgart și conținutul ambalajului

Vyvgart este o soluție gata de utilizat ușor gălbuie, transparentă, ușor tulbure, furnizată sub formă de soluție pentru injecție subcutanată.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

argenx BV

Tel: +371 80 205 267

medinfo@argenx.com

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Instrucțiuni importante de utilizare

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă

efgartigimod alfa

Utilizarea subcutanată

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot al medicamentului administrat ar trebui înregistrate clar.

Asigurați-vă că ați citit și înțeles aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a injecta Vyvgart. Dacă dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră este dispus să vă administreze Vyvgart, veți fi instruit de către medicul dumneavoastră de îngrijire a sănătății cu privire la modul de injectare a Vyvgart. Profesionistul dumneavoastră de îngrijire a sănătății trebuie să vă arate dumneavoastră sau îngrijitorului dumneavoastră cum să pregătiți și să injectați corect Vyvgart înainte de prima utilizare. Se consideră necesară o demonstrație de autoadministrare corectă sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Este important să nu încercați să injectați medicamentul până când nu ați fost instruit, iar dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră este sigur că a înțeles cum să utilizați Vyvgart. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări.

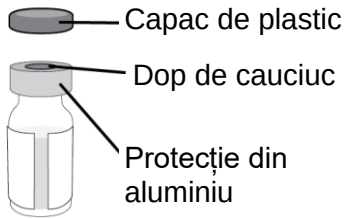
Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vă injecta Vyvgart subcutanat

- **Numai pentru utilizare subcutanată.**
- Fiola este pentru o singură utilizare. **Nu** păstrați fiolele, chiar dacă nu sunt goale.
- **Nu** utilizați o fiolă dacă observați o turbiditate neobișnuită sau particule vizibile. Medicamentul trebuie să apară ușor galben, limpede sau ușor tulbure.
- **Nu** agitați fiola în timpul manipulării.
- **Nu** utilizați fiole deteriorate sau flacoane fără capacul de protecție. Raportați și returnați fiolele deteriorate sau neacoperite la farmacie.

Depozitarea Vyvgart

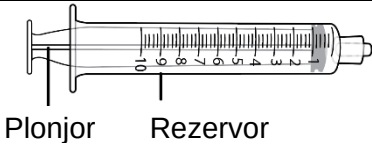
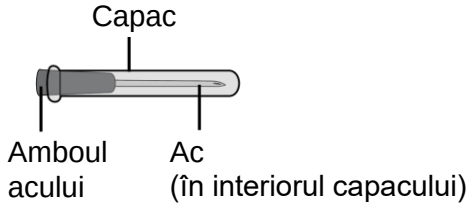
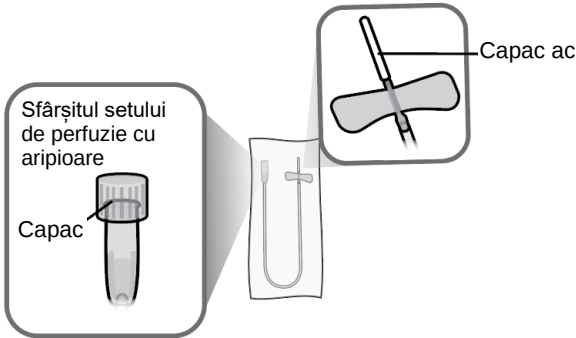
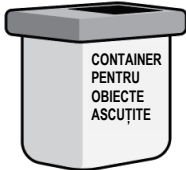
- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).
- A **nu** se congela.
- Dacă este cazul, fiolele nedeschise pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de până la 3 zile. După depozitarea la temperatura camerei, fiolele nedeschise pot fi returnate în frigider. Perioada totală de timp petrecută în afara spațiilor frigorifice și la temperatura camerei nu trebuie să depășească 3 zile.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Conținutul ambalajului

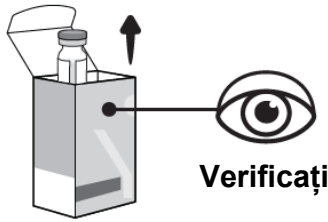
1 fiolă care conține Vyvgart	 Capac de plastic Dop de cauciuc Protecție din aluminiu
Prospectul și instrucțiunile de utilizare ale Vyvgart	

Consumabilele suplimentare nu sunt incluse

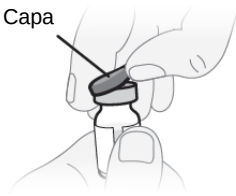
Depozitați consumabilele suplimentare la temperatura camerei într-un loc uscat

Tampoane cu spirt	
Seringă 10 ml	
Ac de transfer de calibru 18, lungime ≥ 38 mm	
Set de perfuzie cu aripioare, tubulatură de calibrul 25, 30 cm, volum maxim de amorsare de 0,4 ml	
Tifon steril	
Bandaj adeziv	
Recipient pentru obiecte ascuțite	

Pregătirea consumabilelor

Pasul 1 Scoateți cutia fiolei din frigider.	
Pasul 2 Scoateți fiola din cutie și verificați: - fiola să nu fie crăpată, spartă, să nu-i lipsească capacul de protecție sau să prezinte semne de deteriorare. - data de expirare nu a trecut. Dacă oricare dintre condițiile de mai sus nu este îndeplinită, nu injectați și raportați această informație farmaciei.	
Pasul 3 Așteptați cel puțin 15 minute pentru ca fiola să se încălzească în mod natural la temperatura camerei. Verificați dacă medicamentul din fiolă este ușor galben, limpede sau ușor tulbure și nu are particule vizibile. Nu încercați să încălziți fiola în niciun alt mod decât lăsând-o la temperatura camerei. Nu scuturați fiola.	
Pasul 4 Strângeți toate următoarele consumabile suplimentare: 2 tampoane cu spirt 1 seringă de 10 ml 1 ac de transfer de calibrul 18 1 set de perfuzie cu aripioare de calibrul 25 x 30 cm 1 tifon steril 1 bandaj adeziv 1 recipient pentru obiecte ascuțite (a se vedea pasul 28)	
Pasul 5 5a. Curățați zona de lucru. 5b. Spălați-vă pe mâini cu săpun și uscați-le bine.	

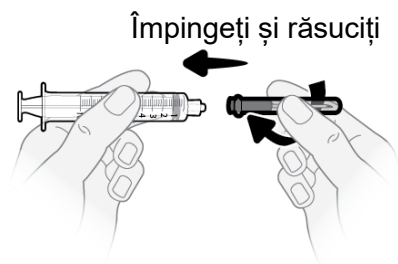
Pregătirea seringii

Pasul 6 Îndepărtați capacul de protecție din plastic de pe fiolă. Protecția de aluminiu trebuie să rămână la locul ei.	
Pasul 7 Curățați dopul de cauciuc cu un tampon nou cu spirt. Lăsați să se usuce la aer liber în mod natural timp de cel puțin 30 de secunde. Nu suflați pe dopul de cauciuc.	

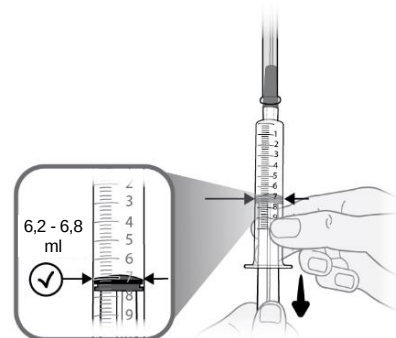
Pasul 8

Dezambalați seringă și acul de transfer. Împingeți acul de transfer pe seringă și răsuțiți-l în sensul acelor de ceasornic până când acul este conectat ferm la seringă.

Nu atingeți vârful seringii sau partea de jos a acului pentru a evita germenii și riscul de infecție.

**Pasul 9**

Trageți încet înapoi pistonul și trageți între 6,2 și 6,8 ml de aer în seringă.

**Pasul 10**

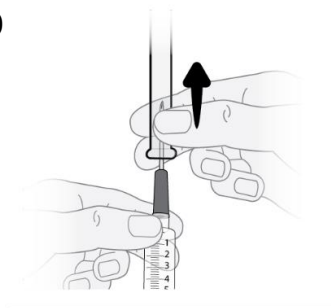
10a. Țineți seringă la amboul acului, unde seringă este conectată la ac.

10b. Prindeți capacul acului de transfer și trageți cu grijă capacul acului direct, departe de corp.

10c. Așezați capacul acului de transfer în jos pe o suprafață curată și plană.

- **Nu** eliminați capacul. Va trebui să puneți la loc capacul și să îndepărtați acul de transfer după utilizare. Păstrați acul steril:
- **Nu** atingeți acul sau vârful acului.
- **Nu-l** puneți pe o suprafață după ce a fost îndepărtat capacul acului.

10b)

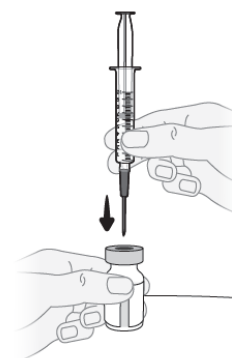


10c)

**Pasul 11**

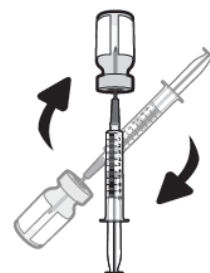
Țineți flaconul în poziție verticală pe o suprafață plană și introduceți acul de transfer prin centrul dopului de cauciuc dezinfectat.

Nu găuriți mai mult de o dată dopul de cauciuc al fiolei pentru a evita scurgerile.



Pasul 12

Întoarceți fiola cu susul în jos, menținând acul de transfer în fiolă.

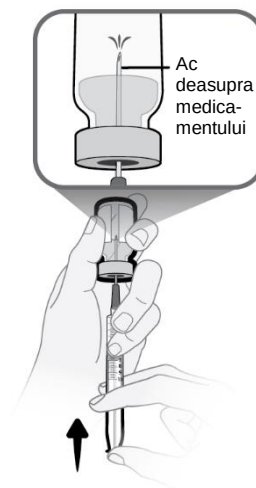
**Pasul 13**

13a. Asigurați-vă că acul de transfer din fiolă este îndreptat în sus, cu vârful acului deasupra soluției de medicament.

13b. Împingeți ușor pistonul pentru a injecta tot aerul din seringă în spațiul gol de deasupra soluției de medicament din fiolă.

13c. Țineți degetul apăsător pe pistonul seringii.

Nu injectați aer în soluția de medicament, deoarece acest lucru ar putea crea bule de aer sau spumă.

**Pasul 14**

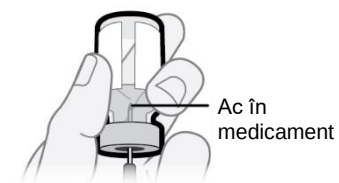
Umpleți seringă, după cum urmează:

14a. Țineți degetul apăsător pe pistonul seringii și glisați vârful acului de transfer în soluția de medicament din gâtul flaconului (aproape de capacul flaconului), astfel încât vârful acului să rămână complet acoperit de soluție.

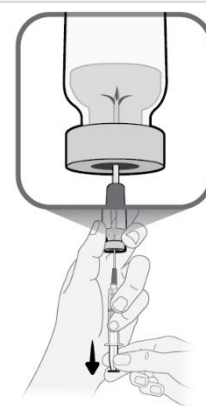
14b. Trageți încet înapoi pistonul, menținând vârful acului de transfer în soluție pentru a evita bulele de aer și spuma în seringă.

Umpleți seringă cu întregul conținut al fiolei.

14a)



14b)



Pasul 15

Îndepărtați bulele de aer mari, dacă sunt prezente.

15a. Păstrați acul de transfer în fiolă și verificați dacă în seringă nu sunt bule de aer mari.

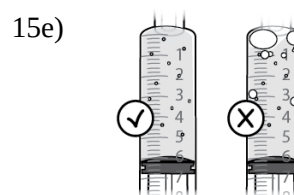
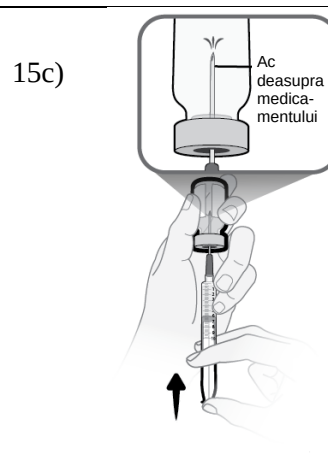
15b. Îndepărtați bulele de aer mari lovind ușor cu degetele în corpul seringii până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii.

15c. Deplasați vârful acului de transfer deasupra soluției de medicament și împingeți încet pistonul în sus pentru a împinge bulele de aer în afara seringii.

15d. Pentru a îndepărta orice soluție de medicament rămasă din flacon, introduceți din nou vârful acului de transfer în soluție și trageți încet înapoi pistonul până când aveți tot conținutul fiolei în seringă.

15e. Repetați pașii de mai sus până când ați eliminat bulele mari de aer.

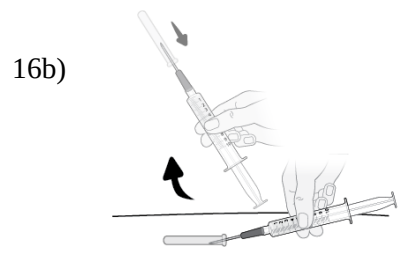
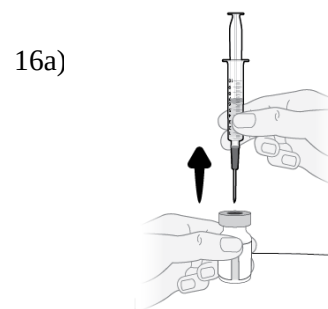
Dacă nu puteți scoate tot lichidul din flacon, întoarceți flaconul în poziție verticală pentru a ajunge la cantitatea rămasă.

**Pasul 16**

16a. Întoarceți fiola în poziție verticală și scoateți seringă și acul de transfer din fiolă.

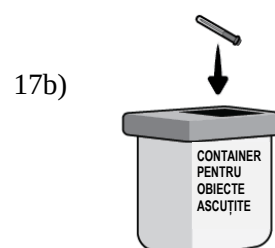
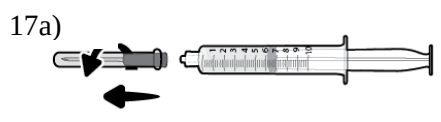
16b. Cu o mână, glisați acul de transfer în capac și trageți în sus pentru a acoperi acul.

16c. După ce acul de transfer este acoperit, răsușiți capacul acului de transfer pe seringă pentru a-l fixa complet.

**Pasul 17**

17a. Trageți ușor și răsușiți acul de transfer în sens invers acelor de ceasornic pentru a-l scoate din seringă.

17b. Aruncați (eliminați) acul de transfer în recipientul pentru obiecte ascuțite.



Pregătirea pentru injectarea Vyvgart

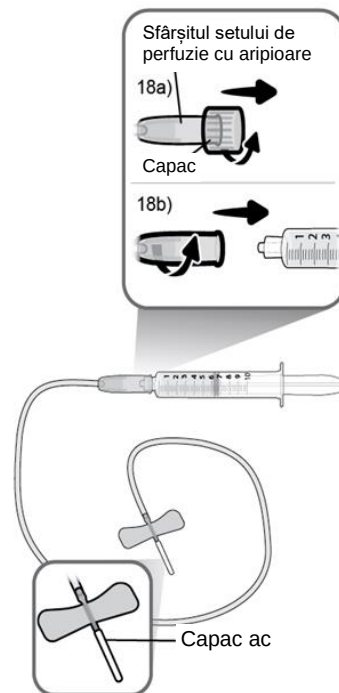
Pasul 18

18a. Îndepărtați capacul de la capătul setului de perfuzie cu aripioare.

18b. Împingeți ușor și răsușiți capătul setului de perfuzie cu aripioare în sensul acelor de ceasornic pe seringă până când este conectat ferm.

Configurația finală a seringii ar trebui să arate ca în figura din dreapta.

- **Nu** atingeți vârful seringii.
- **Nu** scoateți capacul acului.

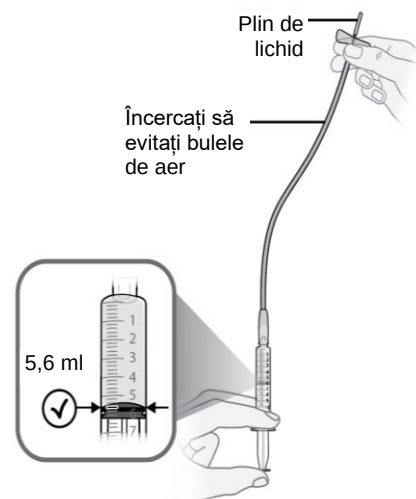


Pasul 19

19a. Umpleți tubulatura setului de perfuzie cu aripioare, apăsând ușor pistonul seringii până când acesta se află la marcajul de 5,6 ml. Ar trebui să vedeți un pic de lichid la capătul acului.

19b. Așezați seringă și setul de perfuzie cu aripioare atașat pe o suprafață curată și plană.

Nu ștergeți excesul de soluție medicamentoasă expulzat din setul de perfuzie în timpul umplerii tubulaturii.



Pasul 20

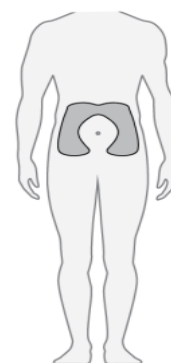
Alegeți un loc de injectare

- pe abdomen (zona burții), la cel puțin 5 cm distanță de buric

Alegeți un alt loc de injectare de fiecare dată când vă injectați (roțiți locul) pentru a reduce disconfortul.

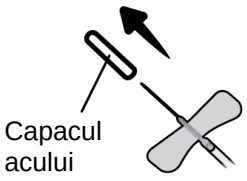
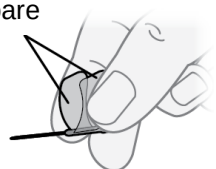
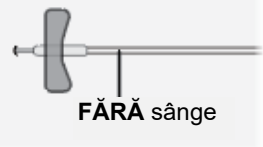
Notă:

Nu injectați în zone în care pielea este roșie, vânătă, sensibilă, dură sau în zone în care există alunițe sau cicatrici.



Pasul 21 Dezinfectați locul de injectare cu un tampon nou cu spirt. Folosiți o mișcare circulară și ștergeți din interior spre exterior. Lăsați să se usuce la aer timp de cel puțin 30 de secunde. Nu atingeți locul de injectare după dezinfectare.	
--	--

Injectarea Vyvgart

Pasul 22 22a. Scoateți capacul acului cu grijă de pe setul de perfuzie cu aripioare. 22b. Îndoți aripile setului de infuzie în sus și țineți aripile între degetul mare și arătător, cu acul sub aripi. Notă: Pentru a evita infecțiile, asigurați-vă că acul nu intră în contact cu nimic înainte de introducerea în piele.	22a)  22b) 
Pasul 23 Cu mâna liberă, ciupiți un pliu de piele din jurul locului de injectare dezinfectat și ridicați-l în sus. Prindeți suficientă piele pentru a crea un „cort” în care să fie introdus acul. Nu țineți pielea prea strâns pentru a evita învinețirea.	
Pasul 24 Introduceți acul în mijlocul zonei de piele ciupită, la un unghi de aproximativ 45 de grade. Notă: Acul trebuie să se introducă ușor în piele. Dacă simțiți rezistență, puteți trage ușor acul înapoi.	
Pasul 25 Verificați setul de perfuzie. Asigurați-vă că nu există sânge. Important: Dacă vedeți sânge, trageți ușor de ac fără a scoate acul din piele.	

Pasul 26

Se injectează prin împingerea pistonului seringii cu o presiune constantă până când nu mai rămâne niciun medicament în seringă. Acest lucru corespunde injectării dozei recomandate de 5,6 ml. De obicei, injecția durează între 30 și 90 de secunde.

Notă:

- Dacă simțiți disconfort sau dacă o parte din medicament se întoarce în tubul de perfuzie, puteți injecta mai încet.
- În tubulatura de perfuzie va rămâne puțin lichid care nu este injectat. Acest lucru este normal, iar medicamentul rămas poate fi eliminat.

Pasul 27

27a. După ce toată soluția este injectată, scoateți acul din piele.

27b. Acoperiți locul de injectare cu un pansament steril, cum ar fi un bandaj adeziv.

Notă:

Dacă există o mică picătură de sânge după îndepărtarea acului, **nu** vă faceți griji. Acest lucru se poate întâmpla dacă acul taie pielea în timpul îndepărtării. Tamponați sângele cu o bucată sterilă de tifon și aplicați o presiune ușoară. Nu ar trebui să apară alte sângerări. Aplicați un pansament steril pentru a acoperi locul.

Eliminarea Vyvgart

Pasul 28

Eliminați (aruncați) setul de perfuzie cu aripioare (cu acul și seringă atașate) și fiola în recipientul pentru obiecte ascuțite.

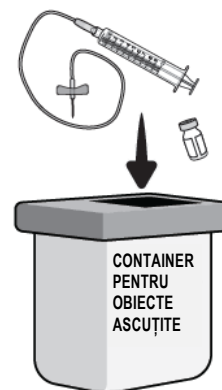
Dacă **nu** aveți un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite, se poate folosi un recipient de uz casnic, dacă acesta există:

- Fabricat din plastic rezistent;
- Poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, fără ca obiectele ascuțite să se împrăștie;
- În poziție verticală și stabilă;
- Rezistent la scurgeri;
- Etichetate corespunzător cu un avertisment care să indice că în interiorul recipientului se află deșeuri periculoase.

Eliminați recipientul plin conform instrucțiunilor furnizorului dumneavoastră de servicii medicale sau farmacistului.

Notă:

Păstrați întotdeauna recipientul pentru obiecte ascuțite pentru a nu fi la vederea și îndemâna copiilor.



Prospect: Informații pentru pacient

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută efgartigimod alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Vyvgart și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vyvgart
3. Cum să utilizați Vyvgart
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vyvgart
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Vyvgart și pentru ce se utilizează

Ce este Vyvgart

Vyvgart conține substanța activă efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa se leagă și blochează o proteină din corp numită receptor Fc neonatal (FcRn). Prin blocarea FcRn, efgartigimod alfa scade valoarea autoanticorpilor imunoglobulinei G (IgG) care sunt proteine ale sistemului imunitar care atacă din greșeală anumite părți din corpul unei persoane.

Pentru ce se utilizează Vyvgart

Vyvgart se utilizează împreună cu tratamentul standard pentru a trata adulții cu Miastenia Gravis generalizată (gMG), o boală autoimună care cauzează slăbiciune musculară. gMG poate afecta mai multe grupuri de mușchi din tot corpul. Această afecțiune poate duce la dificultățile de respirație, oboseala extremă și dificultăți la înghițire.

La pacienții cu gMG, autoanticorpii IgG atacă și deteriorează proteinele din nervi numite receptori de acetilcolină. Din cauza acestei deteriorări, nervii nu mai pot contracta mușchii în mod normal, fapt care duce la slăbiciunea musculară și dificultăți de deplasare. Prin legarea la proteina FcRn și scăderea nivelurilor de autoanticorpi, Vyvgart poate îmbunătăți capacitatea mușchilor de a se contracta și reduce simptomele bolii și impactul acestora asupra activităților zilnice.

Vyvgart este utilizat și pentru tratarea adulților cu polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP), o formă de boală autoimună. CIDP cauzează slăbiciune musculară și/sau amorteală în principal la nivelul picioarelor și al brațelor. Vyvgart poate proteja nervii de a fi deteriorați și poate reduce simptomele bolii și impactul acestora asupra activităților zilnice.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vyvgart

Nu utilizați Vyvgart

- dacă sunteți alergic la efgartigimod alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Vyvgart, adresați-vă medicului dumneavoastră.

MGFA Clasa-V

Medicul dumneavoastră nu vă poate prescrie acest medicament dacă respirați cu ajutorul unui aparat de ventilație, din cauza slăbiciunii musculare provocate de gMG (criză miastenică).

Infecții

Tratamentul cu Vyvgart poate reduce rezistența dumneavoastră naturală la infecții. Așadar, înainte de a începe să utilizați Vyvgart, informați-vă medicul dacă aveți infecții.

Reacții la injecție și reacții alergice

Vyvgart conține o proteină care poate cauza reacții la unele persoane, cum sunt erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi. Vyvgart poate cauza reacție anafilactică (o reacție alergică gravă). Dacă vă confrunțați cu reacții alergice precum umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți la respirație, senzație de pierdere a conștienței sau erupții trecătoare pe piele în timpul sau după injecție, spuneți imediat medicului.

Imunizări (vaccinări)

Vă rugăm să vă informați medicul dacă vi s-a administrat un vaccin în ultimele 4 săptămâni sau dacă intenționați să vă vaccinați în viitorul apropiat.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copiii cu vârstă sub 18 ani, deoarece la acest grup de vârstă nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea Vyvgart.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale pentru tratamentul pacienților cu vârsta peste 65 de ani.

Vyvgart împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se estimează că Vyvgart influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje.

Vyvgart conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu pe seringă. Acesta înseamnă practic „fără sodiu”.

Vyvgart conține polisorbate

Acest medicament conține 2,1 mg de polisorbate 80 în fiecare seringă, ceea ce este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Vyvgart

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce doză de Vyvgart vi se va administra și cât de des

Miastenia gravis generalizată

Doza recomandată este de 1 000 mg administrată în cicluri de o injecție pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când sunt necesare ciclurile de tratament ulterioare.

Dacă vi se administrează deja tratament cu Vyvgart intravenos și doriți să treceți la Vyvgart subcutanat, trebuie să vi se administreze injecția subcutanată în locul perfuziei intravenoase la începutul următorului ciclu de tratament.

Polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică

Doza recomandată este de 1 000 mg, o injecție pe săptămână. În funcție de modul în care răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră poate modifica această doză la 1 injecție la interval de 2 săptămâni.

Injecția Vyvgart

Vyvgart se administrează prin injectarea sub piele (*subcutanat*). Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă, după o instruire corespunzătoare, dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră vă poate injecta Vyvgart. Prima autoinjectare trebuie efectuată în fața profesionistului din domeniul sănătății. Este important să nu încercați să injectați Vyvgart înainte de a fi instruit de un profesionist din domeniul sănătății.

Dacă dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră vă injectează Vyvgart, trebuie să citiți cu atenție și să urmați Instrucțiunile de administrare de la sfârșitul acestui prospect (vezi „**Instrucțiuni importante de utilizare**”). Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta dacă aveți întrebări despre autoadministrarea injecției.

Dacă utilizați mai mult Vyvgart decât trebuie

Deoarece Vyvgart este comercializat într-o seringă preumplută pentru o singură folosință, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți preocupat, vă rugăm să vă contactați medicul, farmacistul sau asistenta pentru recomandări.

Dacă omiteți o doză sau uitați să vă prezentați la o programare pentru administrarea Vyvgart Mențineți evidența următoarelor dumneavoastră doze. Este important să utilizați Vyvgart exact cum v-a prescris medicul.

- Dacă omiteți o doză în decurs de trei zile de când ar fi trebuit să v-o administrați, luați doza imediat ce vă aduceți aminte și apoi urmați calendarul de dozare original.
- Dacă omiteți o doză cu mai mult de trei zile, întrebați medicul dumneavoastră când să luați următoarea doză.
- Dacă uitați să vă prezentați la o programare, vă rugăm să vă contactați medicul imediat pentru asistență.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Vyvgart

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Vyvgart poate cauza reapariția simptomelor. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu Vyvgart. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele reacții adverse și riscuri. De asemenea, medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile Vyvgart înainte de tratament.

Spuneți imediat medicului dacă observați:

semne ale unei reacții alergice grave (reacție anafilactică) precum umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți la respirație, senzație de pierdere a conștiinței sau erupții trecătoare pe piele în timpul sau după injecție.

Dacă nu sunteți sigur ce sunt reacțiile adverse de mai jos, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a vi le explica.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecții la nivelul nasului și gâtului (ale căilor aeriene superioare)
- reacții la locul de administrare a injecției, care includ înroșire, mâncărime, durere. Aceste reacții la locul de injectare sunt, de regulă, ușoare până la moderate și de obicei apar în decurs de o zi după injecție.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere sau senzație de arsură în timpul urinării, care poate fi un semn al unei infecții a tractului urinar
- inflamarea căilor respiratorii de la nivelul plămânilor (bronșită)
- durere musculară (mialgie)
- greață.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacții alergice în timpul sau după injecție:
 - umflarea feței, buzelor, gâtului sau limbii, care fac dificilă înghițirea și respirația, dificultăți de respirație
 - piele palidă, puls slab sau rapid sau senzația de pierdere a cunoștinței
 - erupție cutanată subită, mâncărimi sau urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Vyvgart

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.

De asemenea, puteți păstra seringă preumplută nedeschisă la temperatura camerei, în cutia originală, la o temperatură de până la 30 °C, pentru o singură perioadă de până la 1 lună după ce ați scos-o din

frigider. Eliminați-o dacă nu a fost utilizată în perioada de 1 lună sau până la data de expirare, oricare intervine prima.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Vyvgart

- Substanța activă este efgartigimod alfa. Fiecare seringă preumplută conține 1 000 mg efgartigimod alfa în 5,0 ml. Fiecare ml conține 200 mg de efgartigimod alfa.
- Celelalte componente sunt: hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), clorhidrat de L-arginină, L-histidină, clorură de L-histidină monohidrat, L-metionină, Polisorbat 80 (E433), clorură de sodiu, zaharoză, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Vyvgart conține sodiu”.

Cum arată Vyvgart și conținutul ambalajului

Vyvgart este o soluție gata de utilizat ușor gălbuie, transparentă, ușor tulbure, furnizată sub formă de soluție pentru injecție subcutanată într-o seringă preumplută.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

argenx BV

Tel: +371 80 205 267

medinfo@argenx.com

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Instrucțiuni importante de utilizare

Vyvgart 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

efgartigimod alfa

Utilizarea subcutanată

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, denumirea și numărul de lot al medicamentului administrat ar trebui înregistrate clar.

Asigurați-vă că ați citit și înțeles aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a injecta Vyvgart. Dacă dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră este dispus să vă administreze Vyvgart, veți fi instruit de către medicul dumneavoastră de îngrijire a sănătății cu privire la modul de injectare a Vyvgart. Profesionistul dumneavoastră de îngrijire a sănătății trebuie să vă arate dumneavoastră sau îngrijitorului dumneavoastră cum să pregătiți și să injectați corect Vyvgart înainte de prima utilizare. Se consideră necesară o demonstrație de autoadministrare corectă sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Este important să nu încercați să injectați medicamentul până când nu ați fost instruit, iar dumneavoastră sau îngrijitorul dumneavoastră este sigur că a înțeles cum să utilizați Vyvgart. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări.

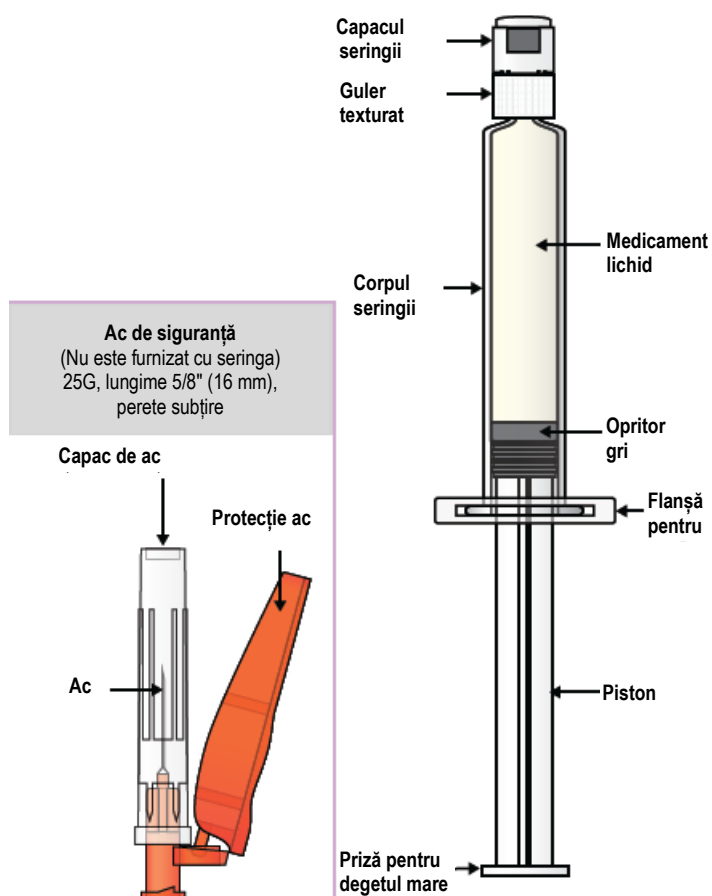
Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vă injecta Vyvgart subcutanat

- **Numai pentru utilizare subcutanată.**
- Seringa preumplută este pentru o singură utilizare și nu poate fi reutilizată.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă aceasta a stat la temperatura camerei mai mult de 1 lună.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă data de expirare a fost depășită.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă este fisurată, spartă, deteriorată sau dacă lipsește capacul. Raportați și returnați aceste seringi preumplute deteriorate la farmacie.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă medicamentul este decolorat sau conține particule. Medicamentul trebuie să apară limpede până la galben deschis. O ușoară turbiditate este normală.
- A **nu** se agita seringă preumplută.

Depozitarea seringii preumplute Vyvgart

- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).
- A **nu** se congela.
- De asemenea, puteți păstra seringă preumplută nedeschisă la temperatura camerei, în cutia originală, la o temperatură de până la 30 °C, pentru o singură perioadă de până la 1 lună după ce ați scos-o din frigider. Eliminați-o dacă nu a fost utilizată în perioada de 1 lună sau până la data de expirare, oricare intervine prima.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Părțile seringii preumplute



Colectarea și verificarea consumabilelor

1 Scoaterea cutiei din frigider

1.1 Scoateți cutia seringii preumplute din frigider.

1.2 Scoateți 1 seringă preumplută din cutie și puneți seringile preumplute rămase înapoi în frigider pentru utilizare ulterioară.

1.3 Scoateți seringă preumplută din tavă.

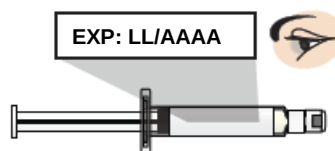
2 Verificarea seringii preumplute înainte de utilizare

2.1 Verificați data de expirare de pe seringă preumplută.

Nu utilizați seringă preumplută dacă data de expirare a expirat.

2.2 Verificați starea seringii preumplute și a capacului seringii preumplute.

Nu utilizați seringă preumplută dacă este crăpată, spartă, deteriorată sau dacă lipsește capacul.



2.3 Verificați aspectul medicamentului din seringă preumplută. Medicamentul trebuie să fie limpede până la galben deschis. O ușoară turbiditate este normală.

Nu utilizați seringă preumplută dacă medicamentul este decolorat sau conține particule.

Pregătirea pentru injectare

3. Lăsați seringă preumplută să se încălzească la temperatura camerei

Așezați seringă preumplută pe o suprafață plană curată și lăsați-o să stea timp de cel puțin 30 de minute, pentru a-i permite să se încălzească la temperatura camerei.

Nu încercați să încălziți seringă preumplută în niciun alt mod.
Nu utilizați seringă preumplută dacă aceasta a stat la temperatura camerei mai mult de 1 lună.



4. Colectarea consumabilelor și spălarea mâinilor

4.1 Colectați următoarele consumabile care **nu** sunt furnizate împreună cu seringă preumplută.

- Ac de siguranță



- Tampon cu spirt



- Recipient pentru obiecte ascuțite



- Tifon steril și/sau bandaj (după cum este necesar)

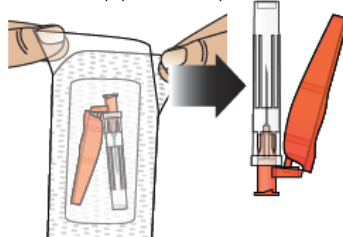


4.2 Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

5. Scoateți capacul seringii preumplute și atașați acul

5.1 Deschideți cu atenție ambalajul acului, scoateți acul. Eliminați ambalajul în gunoierul menajer.

Dezlipiți și îndepărtați

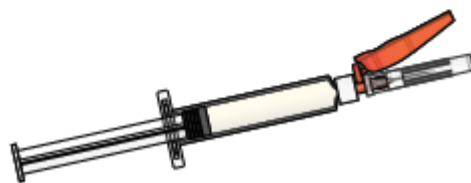
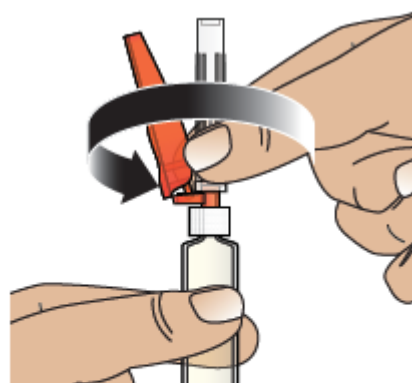
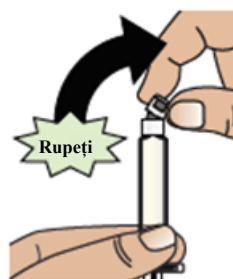


5.2 Îndoți capacul seringii preumplute într-o parte pentru a-l rupe și scoateți-l de pe seringă preumplută.
Eliminați capacul seringii în gunoiul menajer și așezați seringă preumplută pe o suprafață curată și plană.

Nu atingeți vârful seringii preumplute după ce capacul a fost îndepărtat.

5.3 Țineți seringă preumplută într-o mână și atașați acul la seringă preumplută rotindu-l (în sens orar/spre dreapta) până când întâmpinați rezistență.

Acul este acum atașat la seringă preumplută.



6. Alegerea și curățarea locului de injectare pe abdomen

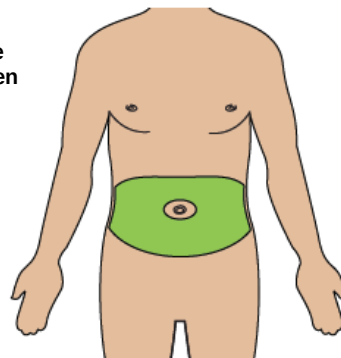
6.1 Alegeți un loc de injectare pe abdomen (zona burții) la cel puțin 5 cm distanță de buric (ombilic). Schimbați locul de injectare pentru fiecare injecție.

Nu injectați în pielea iritată, roșie, învinețită, infectată sau cicatrizată.
Nu introduceți într-o venă. Seringă preumplută este numai pentru injectare (sub piele).

6.2 Curățați locul de injectare ales cu un tampon cu spirt și lăsați-l să se usuce la aer.

Nu suflați sau nu atingeți zona de injectare după ce a fost curățată.

Alegeți
locul pe
abdomen



Injectarea Vyvgart

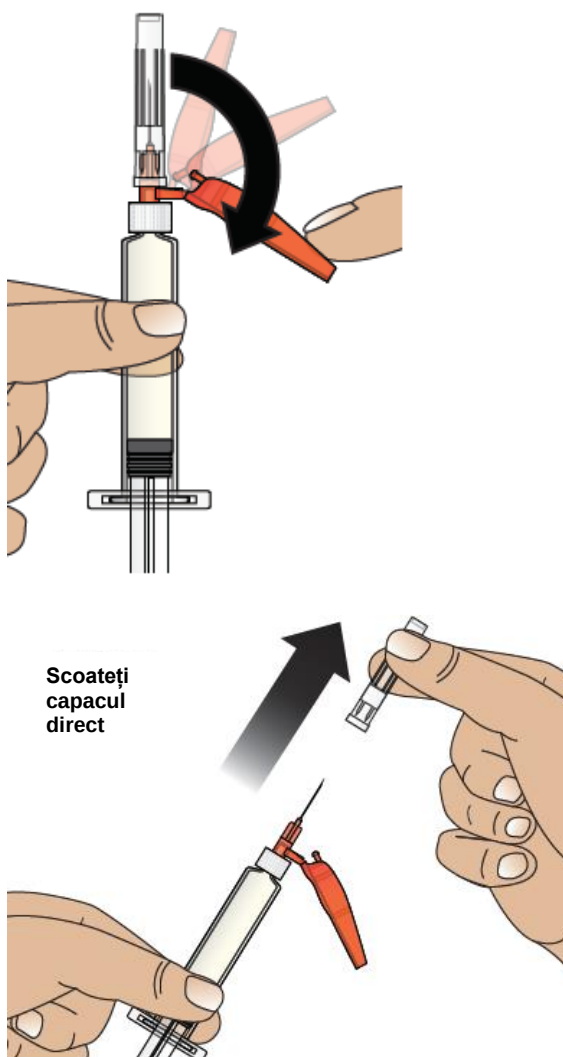
7. Reaplicarea protecției acului și îndepărtarea capacului acului

7.1 Reaplicați protecția acului.

Notă: Protecția acului va fi utilizată după injectare pentru a acoperi acul și pentru a proteja împotriva leziunilor provocate de înțepătura acului.

7.2 Țineți corpul seringii preumplute și îndepărtați capacul transparent al acului trăgându-l direct de pe ac. Eliminați capacul acului în gunoiul menajer.

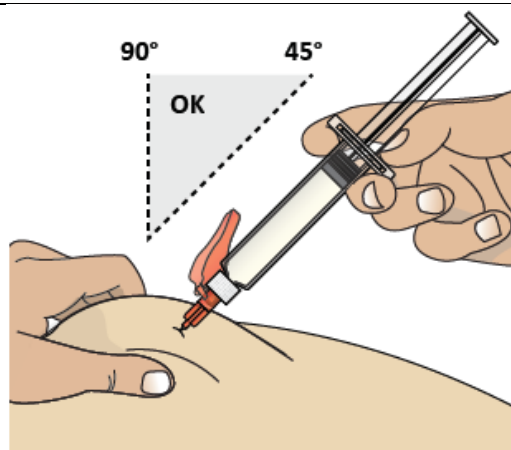
Nu puneți capacul acului înapoi pe ac.



8. Administrarea injecției

8.1 Ciupiți locul de injectare curățat. În timp ce ciupiți pielea, introduceți acul la un unghi de 45 până la 90 de grade în pielea ciupită. Apoi eliberați pielea ciupită.

Nu strângeți prea tare pielea, deoarece acest lucru poate provoca vânătăi.



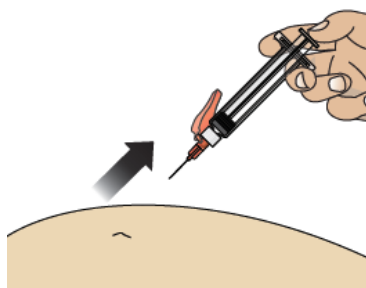
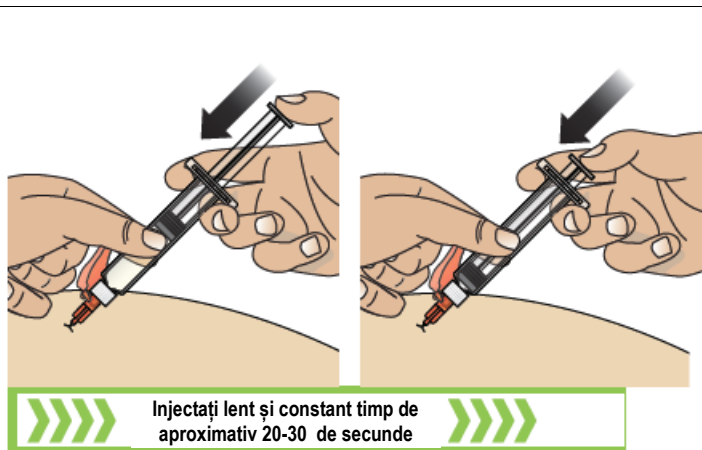
8.2 Apăsați încet pistonul până la capăt, până se oprește, pentru a injecta medicamentul. Injectarea întregului medicament va dura aproximativ 20-30 de secunde.

Veți simți rezistență pe măsură ce apăsați în jos. În caz de disconfort, injectați mai lent.

Este în regulă dacă trebuie să faceți o pauză sau să vă schimbați prinderea în timpul injectiei.

Nu încercați să forțați pistonul să coboare rapid, deoarece acest lucru va face pistonul mai greu de apăsut.

8.3 După injectarea întregului medicament lichid, îndepărtați acul de pe piele trăgându-l drept în afară, fără a schimba unghiul.



Eliminarea seringii folosite

9 Acoperirea acului și eliminarea seringii folosite

9.1 Împingeți cu atenție protecția acului peste ac până când se fixează pe poziție și acoperă acul. Acest lucru ajută la prevenirea leziunilor provocate de înțepătura acului.

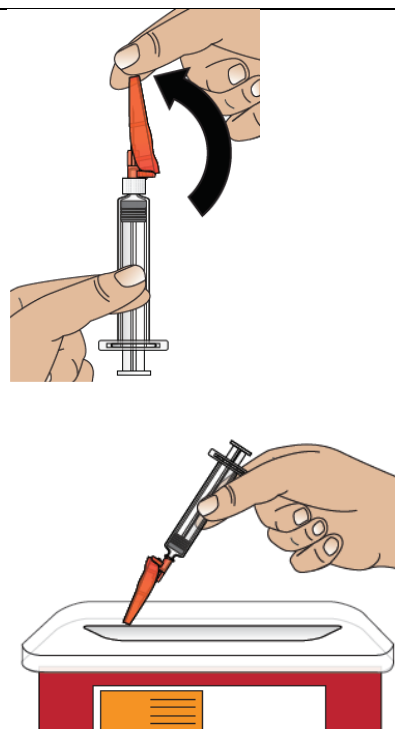
Nu puneți la loc capacul acului; folosiți numai protecția acului pentru a acoperi acul.

9.2 Eliminați seringă folosită, cu acul încă atașat, în containerul pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare.

Nu aruncați (eliminați) acele și seringile libere în deșeurile menajere.

Dacă **nu** aveți un recipient de eliminare a obiectelor ascuțite, se poate folosi un recipient de uz casnic, dacă acesta:

- Este fabricat din plastic rezistent;
- Poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la perforare, fără ca obiectele ascuțite să se împrăștie;
- Este în poziție verticală și stabilă;



• Este rezistent la scurgeri; • Este etichetat corespunzător cu un avertisment care să indice că în interiorul recipientului se află deșeuri periculoase. Eliminați recipientul plin conform instrucțiunilor medicului, asistentului medical sau farmacistului.	
10 Tratarea locului de injectare Dacă există o cantitate mică de sânge sau de lichid la locul injecției, presăți un tifon pe acesta până când sângerarea se oprește. Dacă este necesar, puteți aplica un mic leucoplast.	