ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di efgartigimod alfa (20 mg/mL).

Efgartigimod alfa è un frammento Fc derivato dall'immunoglobulina G1 (IgG1) umana ricombinante prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascun flaconcino contiene 67,2 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Da incolore a leggermente giallo, da limpido a leggermente opalescente, pH 6,7.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Efgartigimod alfa deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con disturbi neuromuscolari.

Posologia

La dose raccomandata è 10 mg/kg per infusione endovenosa della durata di 1 ora da somministrare a cicli di infusioni settimanali per 4 settimane. I cicli di trattamento successivi devono essere somministrati in base alla valutazione clinica. La frequenza dei cicli di trattamento può variare da paziente a paziente (vedere paragrafo 5.1).

Nel programma di sviluppo clinico, non si poteva iniziare un ciclo di trattamento successivo prima di 7 settimane dall'infusione iniziale del ciclo precedente. Non è stata stabilita la sicurezza dell'inizio di cicli successivi a meno di 7 settimane di distanza dall'inizio del ciclo di trattamento precedente.

Nei pazienti di peso pari o superiore a 120 kg, la dose raccomandata è 1 200 mg (3 flaconcini) per infusione (vedere paragrafo 6.6).

Dose saltata
Se non è possibile somministrare un'infusione programmata, il trattamento può essere somministrato fino a 3 giorni prima o dopo il giorno stabilito. Successivamente, si riprenderà il programma di somministrazione originale fino al completamento del ciclo di trattamento. Se fosse necessario ritardare una dose di più di 3 giorni, questa dose non deve essere somministrata al fine di rispettare un intervallo di almeno 3 giorni tra due dosi consecutive.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale
Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale lieve; non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con insufficienza renale lieve. Esistono dati molto limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Non sono disponibili dati sui pazienti con insufficienza epatica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di efgartigimod alfa nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa. Non somministrare come iniezione rapida o iniezione endovenosa in bolo. Prima della somministrazione, il medicinale deve essere diluito con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) come descritto nel paragrafo 6.6.

Questo medicinale deve essere somministrato nell'arco di 1 ora. Prima della somministrazione di efgartigimod alfa deve essere prontamente disponibile un trattamento appropriato, in caso di reazioni all'infusione e di ipersensibilità. In caso di reazioni all'infusione, l'infusione deve essere somministrata a velocità inferiore, interrotta o può essere sospesa (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione
- Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di materia particolata prima della somministrazione.
- Infondere i 125 mL totali di medicinale diluito nell'arco di 1 ora usando un filtro da 0,2 µm. Somministrare la quantità completa di soluzione, lavando al termine l'intera linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Vyvgart deve essere somministrato subito dopo la diluizione e l'infusione della soluzione diluita deve essere completata entro 4 ore dalla diluizione.
- È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo per 24 ore a 2 °C - 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore. Non congelare. Attendere che il medicinale diluito raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Completare l'infusione entro 4 ore dalla rimozione dal frigorifero. Il medicinale diluito deve essere riscaldato esclusivamente a temperatura ambiente.
- Qualora dovessero manifestarsi reazioni all'infusione, l'infusione deve essere rallentata, interrotta o sospesa (vedere paragrafo 4.4).

- Non iniettare nei port laterali di infusione altri medicinali né mescolarli con Vyvgart.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti di Classe V secondo la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Non è stato studiato il trattamento con efgartigimod alfa nei pazienti di Classe V secondo la MGFA (con crisi miastenica), definita come intubazione con o senza ventilazione meccanica, fatta eccezione per il contesto delle cure postoperatorie di routine. La sequenza con cui si iniziano le varie terapie per le crisi miasteniche ed efgartigimod alfa, e le loro potenziali interazioni, vanno prese in considerazione (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni

Poiché efgartigimod alfa causa una riduzione passeggera dei livelli di IgG, il rischio di infezioni può aumentare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Le infezioni più comuni osservate negli studi clinici sono state infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con Vyvgart i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di infezioni. Nei pazienti con infezione attiva, si deve considerare il rapporto rischio-beneficio della prosecuzione o della sospensione del trattamento con efgartigimod alfa fino alla risoluzione dell'infezione. Qualora si verificassero infezioni gravi, prendere in considerazione il rinvio del trattamento con efgartigimod alfa fino alla risoluzione dell'infezione.

Reazioni all'infusione e reazioni di ipersensibilità

Possono verificarsi reazioni all'infusione, come rash o prurito. Nell'ambito dello studio clinico, reazioni all'infusione sono state lievi o moderate e non hanno determinato la sospensione del trattamento. I pazienti devono essere monitorati durante la somministrazione e per 1 ora successiva per rilevare segni e sintomi clinici di reazioni all'infusione. Se compare una reazione all'infusione, l'infusione deve essere somministrata a velocità inferiore, interrotta o sospesa, a seconda della gravità, e si devono adottare adeguate misure di supporto. Una volta risolte le reazioni all'infusione, è possibile riprendere con cautela la somministrazione, sulla base di una valutazione clinica. Durante il periodo di sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di reazione anafilattica. In caso di sospetta reazione anafilattica, la somministrazione di Vyvgart deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico adeguato. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di ipersensibilità e reazioni anafilattiche e devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico curante qualora questi compaiano.

Immunizzazioni

Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle relative linee guida.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati e la risposta all'immunizzazione con questi vaccini durante il trattamento con efgartigimod alfa non sono note. Per i pazienti che sono in trattamento con efgartigimod alfa, in genere non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono

essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di efgartigimod alfa.
Altri vaccini possono essere somministrati secondo necessità in qualsiasi momento durante il trattamento con efgartigimod alfa.

Immunogenicità

Nello studio in doppio cieco controllato con placebo, in 25/165 (15%) pazienti con gMG sono stati rilevati anticorpi preesistenti che si legano a efgartigimod alfa. Anticorpi diretti contro efgartigimod alfa indotti dal trattamento sono stati rilevati in 17/83 (21%) pazienti. In 3 di questi 17 pazienti, gli anticorpi anti-farmaco (ADA) indotti dal trattamento erano ancora presenti fino alla fine dello studio. Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in 6/83 (7%) pazienti trattati con Vyvgart, compresi 3 pazienti con ADA persistenti indotti dal trattamento. Il ritrattamento non ha determinato un aumento dell'incidenza o del titolo anticorpale diretto contro efgartigimod alfa.

Non vi è stato alcun impatto evidente degli anticorpi diretti contro efgartigimod alfa sull'efficacia o la sicurezza clinica, né sui parametri di farmacocinetica e farmacodinamica.

Terapie immunosoppressive e anticolinesterasiche

In caso di riduzione o interruzione di terapie immunosoppressive non steroidee, di corticosteroidi o di terapie anticolinesterasiche, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di esacerbazione della malattia.

Eccipienti con effetti noti

Sodio
Questo medicinale contiene 67,2 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 3,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Questo medicinale sarà ulteriormente preparato per la somministrazione con una soluzione contenente sodio (vedere paragrafo 6.6). Questo deve essere tenuto in considerazione in rapporto all'assunzione totale giornaliera di sodio da qualsiasi fonte da parte del paziente.

Polisorbato
Questo medicinale contiene 4,1 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,2 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Efgartigimod alfa può ridurre le concentrazioni di composti che si legano al recettore neonatale Fc umano (FcRn), ovvero prodotti contenenti immunoglobuline, anticorpi monoclonali o derivati anticorpali contenenti il dominio Fc umano della sottoclasse IgG. Se possibile, si raccomanda di rimandare l'inizio del trattamento con questi prodotti a 2 settimane dopo l'ultima dose di qualsiasi ciclo di trattamento di Vyvgart. A titolo precauzionale, i pazienti che ricevono Vyvgart durante il trattamento con questi prodotti devono essere attentamente monitorati per la risposta di efficacia desiderata per questi prodotti.

Scambio plasmatico, immunoassorbimento e plasmaferesi possono ridurre i livelli circolanti di efgartigimod alfa.

Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle relative linee guida.
La potenziale interazione con i vaccini è stata studiata in un modello preclinico utilizzando l'emocianina della patella a buco di serratura (KLH) come antigene. La somministrazione settimanale di 100 mg/kg alle scimmie non ha influito sulla risposta immunitaria all'immunizzazione con KLH.

Per i pazienti che sono in trattamento con efgartigimod alfa, in genere non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di efgartigimod alfa (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di efgartigimod alfa durante la gravidanza. È noto che gli anticorpi, compresi gli anticorpi monoclonali terapeutici, vengono trasportati attivamente nella placenta (dopo 30 settimane di gestazione) legandosi al recettore neonatale Fc.

Efgartigimod alfa può essere trasmesso dalla madre al feto in sviluppo. Poiché ci si aspetta che efgartigimod alfa riduca i livelli degli anticorpi materni, e inibisca il trasferimento degli anticorpi materni al feto, si prevede una riduzione della protezione passiva nel neonato. Pertanto, si devono prendere in considerazione i rischi e i benefici di somministrare vaccini vivi/vivi attenuati ai lattanti esposti a efgartigimod alfa *in utero* (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento delle donne in gravidanza con Vyvgart deve essere considerato solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Allattamento

Non esistono informazioni riguardanti la presenza di efgartigimod alfa nel latte umano, gli effetti sul bambino allattato o sulla produzione di latte. Non sono stati condotti studi sugli animali riguardanti il trasferimento di efgartigimod alfa nel latte e pertanto non può essere esclusa l'escrezione nel latte materno. È nota la presenza nel latte umano di IgG materne. Il trattamento delle donne in allattamento con efgartigimod alfa deve essere considerato solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di efgartigimod alfa sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun impatto di efgartigimod alfa sui parametri di fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vyvgart non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate più di frequente sono infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni del tratto urinario (10,7% e 9,5%, rispettivamente).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza di Vyvgart è stata valutata in 167 pazienti con gMG nello studio clinico di Fase III in doppio cieco controllato con placebo.

Le reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1 secondo la classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100) o raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentante in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni*	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Molto comune
	Infezioni del tratto urinario	Comune
	Bronchite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica [a]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea [a]	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura*	Cefalea da procedura	Comune

* Vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"
[a] Da segnalazioni spontanee raccolte durante l'esperienza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Le reazioni avverse riferite più di frequente sono state le infezioni; e le infezioni più segnalate sono state le infezioni delle vie respiratorie superiori (10,7% [n = 9] dei pazienti trattati con efgartigimod alfa e 4,8% [n = 4] dei pazienti trattati con placebo) e le infezioni del tratto urinario (9,5% [n = 8] dei pazienti trattati con efgartigimod alfa e 4,8% [n = 4] dei pazienti trattati con placebo). Tali infezioni hanno avuto una gravità da lieve a moderata nei pazienti che ricevevano efgartigimod alfa (≤ grado 2 secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi). Nel complesso, infezioni derivanti dal trattamento sono state segnalate nel 46,4% (n = 39) dei pazienti trattati con efgartigimod alfa e nel 37,3% (n = 31) dei pazienti trattati con placebo. Il tempo mediano dall'inizio del trattamento al manifestarsi delle infezioni è stato di 6 settimane. L'incidenza delle infezioni non è aumentata con i cicli di trattamento successivi. La sospensione o l'interruzione temporanea del trattamento a causa di un'infezione si è verificata in meno del 2% dei pazienti.

Cefalea da procedura

La cefalea da procedura è stata riferita dal 4,8% dei pazienti trattati con efgartigimod alfa e dall'1,2% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea da procedura è stata indicata quando la cefalea è stata giudicata temporaneamente correlata all'infusione endovenosa di efgartigimod alfa. Tali episodi sono stati tutti di entità lieve o moderata, a eccezione di un solo evento che è stato riferito come severo (grado 3).

Tutte le altre reazioni avverse sono state lievi o moderate, a eccezione di un solo caso di mialgia (grado 3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti segni e sintomi specifici di sovradosaggio con efgartigimod alfa. In caso di sovradosaggio, non ci si aspetta che gli eventi avversi che possono verificarsi siano diversi da quelli che possono essere osservati alla dose raccomandata. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse e deve essere avviato un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio con efgartigimod alfa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA58

Meccanismo d'azione

Efgartigimod alfa è un frammento di anticorpo IgG1 umano progettato per aumentare l'affinità per il recettore neonatale Fc (FcRn). Efgartigimod alfa si lega al FcRn, con la conseguente riduzione dei livelli di IgG circolanti, compresi gli autoanticorpi IgG patogeni. Efgartigimod alfa non influisce sui livelli di altre immunoglobuline (IgA, IgD, IgE o IgM), e non riduce quelli dell'albumina.

Gli autoanticorpi IgG sono la causa sottostante della patogenesi della MG. Essi compromettono la trasmissione neuromuscolare legandosi ai recettori dell'acetilcolina (AChR), alla tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) o alla proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine (LRP4) a bassa densità.

Effetti farmacodinamici

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo su pazienti con gMG, efgartigimod alfa ha diminuito i livelli sierici delle IgG e i livelli degli autoanticorpi AchR alla dose e alla posologia raccomandate (vedere paragrafo 4.2). La diminuzione percentuale media massima dei livelli di IgG totali rispetto al basale ha raggiunto il 61% una settimana dopo l'ultima infusione del ciclo di trattamento iniziale ed è tornata ai livelli del basale 9 settimane dopo l'ultima infusione. Sono stati osservati effetti simili anche per tutti i sottotipi di IgG. La diminuzione dei livelli degli autoanticorpi AchR ha seguito una tempistica simile con la diminuzione percentuale media massima pari al 58% una settimana dopo l'ultima infusione, e un ritorno ai livelli del basale 7 settimane dopo l'ultima infusione. Durante il secondo ciclo dello studio sono state osservate variazioni simili.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di efgartigimod alfa per il trattamento di adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) è stata analizzata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 26 settimane (ARGX-113-1704).

In questo studio, i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri principali allo screening:

- Classe II, III o IV secondo la classificazione clinica della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA);
- Pazienti con test sierologici positivi o negativi agli anticorpi contro AchR;
- Punteggio totale di MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) ≥ 5;
- Assunzione a dosi stabili di terapia per la MG prima dello screening, che comprendeva inibitori dell'acetilcolinesterasi (AchE), steroidi o terapia immunosoppressiva non steroidea (NSIST), in combinazione o in monoterapia [i NSIST comprendevano, a titolo esemplificativo, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile e ciclofosfamide];
- Livelli di IgG almeno pari a 6 g/L.

Pazienti con gMG di Classe V secondo la MGFA; pazienti con assenza documentata di risposta clinica a PLEX; pazienti trattati con PLEX, IVIg un mese e anticorpi monoclonali sei mesi prima dell'inizio del trattamento; e pazienti con infezione da epatite B attiva (acuta o cronica), sieropositività per epatite C e diagnosi di AIDS sono stati esclusi dagli studi.

Nello studio è stato arruolato un totale di 167 pazienti randomizzati per ricevere per via endovenosa efgartigimod alfa (n = 84) o placebo (n = 83). Le caratteristiche al basale erano simili tra i due gruppi

di trattamento, compresa un'età mediana alla diagnosi [45 (19-81) anni], sesso [la maggior parte era di sesso femminile; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], etnia [la maggior parte dei pazienti era bianca; 84,4%] e tempo mediano dalla diagnosi [8,2 anni (efgartigimod alfa) e 6,9 anni (placebo)].

La maggior parte dei pazienti (77% in ciascun gruppo) è risultato positivo al test per gli anticorpi contro aChR (aChR-Ab) e il 23% dei pazienti è risultato negativo per aChR-Ab.

Durante lo studio, oltre l'80% dei pazienti in ciascun gruppo ha ricevuto inibitori dell'aChE, oltre il 70% in ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto steroidi e all'incirca il 60% in ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto NSIST, a dosi stabili. All'ingresso nello studio, all'incirca il 30% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento non presentava esposizione pregressa a NSIST.

Il punteggio totale di MG-ADL mediano è stato di 9,0 in entrambi i gruppi di trattamento e il punteggio totale di Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) mediano è stato di 17 e 16 nei gruppi efgartigimod alfa e placebo, rispettivamente.

I pazienti sono stati trattati con efgartigimod alfa 10 mg/kg somministrato per via endovenosa una volta a settimana per 4 settimane e hanno ricevuto un massimo di 3 cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia di efgartigimod alfa è stata misurata mediante la scala Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living (MG-ADL) che valuta l'impatto della gMG sulle funzioni quotidiane. Il punteggio totale può essere compreso tra 0 e 24 e a un punteggio più alto corrisponde un maggiore deterioramento. In questo studio, un responder alla scala MG-ADL era un paziente con una riduzione ≥ 2 punti del punteggio MG-ADL totale rispetto al basale del ciclo di trattamento, per almeno 4 settimane consecutive, con la prima riduzione registrata non più tardi di 1 settimana dopo l'ultima infusione del ciclo.

L'efficacia di efgartigimod alfa è stata misurata anche mediante il punteggio totale di QMG, che è un sistema di classificazione che valuta la debolezza muscolare con un punteggio totale che può essere compreso tra 0 e 39, dove a un punteggio più alto corrisponde un deterioramento più grave. In questo studio, un responder alla scala QMG era un paziente che presentava una riduzione ≥ 3 punti del punteggio QMG totale rispetto al basale del ciclo di trattamento, per almeno 4 settimane consecutive, con la prima riduzione registrata non più tardi di 1 settimana dopo l'ultima infusione del ciclo.

L'endpoint di efficacia primaria era il confronto della percentuale di responder MG-ADL durante il primo ciclo di trattamento (C1) tra i due gruppi di trattamento nella popolazione sieropositiva all'aChR-Ab.

Un endpoint secondario chiave era il confronto della percentuale di responder QMG durante C1 tra i due gruppi di trattamento nei pazienti sieropositivi all'aChR-Ab.

Tabella 2. Responder MG-ADL e QMG durante il ciclo 1 nella popolazione sieropositiva ad aChR-Ab (set di analisi mITT)

	Popolazione	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valore p	Differenza tra efgartigimod alfa e placebo (IC 95%)
MG-ADL	Sieropositiva ad aChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Sieropositiva ad aChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

aChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi; IC = intervallo di confidenza; Regressione logistica stratificata per lo stato di aChR-Ab (se applicabile), giapponese/non giapponese e standard di cura, con indice MG-ADL come covariata/QMG come covariate
Valore p esatto bilaterale

Le analisi mostrano che durante il secondo ciclo di trattamento, le percentuali di responder MG-ADL erano simili a quelle osservate durante il primo ciclo di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Responder MG-ADL e QMG durante il ciclo 2 nella popolazione sieropositiva ad aChR-Ab (set di analisi mITT)

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

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi.

I dati esplorativi mostrano che, nel caso dei responder MG-ADL sieropositivi ad AChR-Ab, l'insorgenza della risposta è stata osservata entro 2 settimane dall'infusione iniziale in 37/44 (84%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa.

Nello studio in doppio cieco controllato con placebo, l'intervallo di tempo più breve possibile per l'inizio del ciclo di trattamento successivo è stato di 8 settimane dopo l'infusione iniziale del primo ciclo di trattamento. Nella popolazione complessiva il tempo medio al secondo ciclo di trattamento nel gruppo efgartigimod alfa per via endovenosa è stato di 13 settimane (DS 5,5 settimane) e il tempo mediano è stato di 10 settimane (8-26 settimane) dall'infusione iniziale del primo ciclo di trattamento. Nello studio di estensione in aperto, l'intervallo di tempo più breve possibile per l'inizio dei cicli di trattamento successivi è stato di 7 settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento, la durata del miglioramento clinico è stata di 5 settimane in 5/44 (11%) pazienti, 6-7 settimane in 14/44 (32%) pazienti, 8-11 settimane in 10/44 (23%) pazienti e almeno 12 settimane in 15/44 (34%) pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

In base all'analisi dei dati di PK di popolazione di soggetti sani e pazienti, il volume di distribuzione è di 18 L.

Biotrasformazione

Ci si aspetta che efgartigimod alfa sia degradato dagli enzimi proteolitici in piccoli peptidi e amminoacidi.

Eliminazione

L'emivita terminale è di 80-120 ore (3-5 giorni). In base all'analisi dei dati di PK di popolazione, la clearance è di 0,128 L/h. Il peso molecolare di efgartigimod alfa è di circa 54 kDa, che è al limite delle molecole che vengono filtrate a livello renale.

Linearità/Non linearità

Il profilo di farmacocinetica di efgartigimod alfa è lineare, indipendente dalla dose o dal tempo, con un accumulo trascurabile. Il rapporto di accumulo medio geometrico basato sulle concentrazioni di picco osservate è stato pari a 1,12.

Popolazioni speciali

Età, sesso, etnia e peso corporeo
Sulla farmacocinetica di efgartigimod alfa non hanno influito l'età (19-78 anni), né il sesso e l'etnia.

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che l'effetto del peso corporeo sull'esposizione a efgartigimod alfa era limitato a una dose di 10 mg/kg nei pazienti fino a 120 kg nonché nei pazienti di peso pari o superiore a 120 kg che hanno ricevuto una dose limitata di 1 200 mg/infusione. Il peso corporeo non ha influito sull'entità della riduzione delle IgG. Nello studio in doppio cieco controllato con placebo, 5 (3%) pazienti presentavano un peso corporeo superiore a 120 kg. Il peso corporeo mediano dei pazienti che assumevano efgartigimod alfa nello studio era pari a 76,5 kg (min 49; max 229).

Insufficienza renale
Non sono stati condotti appositi studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale.

L'effetto del marker di funzionalità renale velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] come covariata in un'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato una clearance ridotta, con un conseguente aumento limitato dell'esposizione nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m^2). Non si raccomanda un aggiustamento della dose specifico nei pazienti con insufficienza renale lieve.

Esistono dati insufficienti in merito all'impatto dell'insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m^2) e dell'insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) sui parametri di farmacocinetica di efgartigimod alfa.

Insufficienza epatica
Non sono stati condotti appositi studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza epatica.

L'effetto dei marker di funzionalità epatica come covariate in un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun impatto sulla farmacocinetica di efgartigimod alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute.

Negli studi di riproduzione su ratti e conigli, la somministrazione endovenosa di efgartigimod alfa non ha causato effetti avversi su fertilità e gravidanza né ha prodotto effetti teratogeni fino ai livelli di dose corrispondenti a 11 volte (ratti) e 56 volte (conigli) l'esposizione (AUC) alla dose terapeutica massima raccomandata.

<u>Cancerogenicità e genotossicità</u>

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale cancerogeno e genotossico di efgartigimod alfa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio idrogeno fosfato anidro
Cloruro di sodio
Arginina cloridrato
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo per 24 ore a 2 °C - 8 °C.
Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Concentrato in flaconcini di vetro (Tipo I) da 20 mL monodose con tappo di gomma (butilica, siliconata), sigillo in alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione di efgartigimod alfa diluita in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) può essere somministrata usando sacche di polietilene (PE), polivinilcloruro (PVC), etilene vinil acetato (EVA) e copolimero di etilene/polipropilene (sacche poliolefiniche), nonché con linee per infusione di PE, PVC e poliuretano/polipropilene, insieme con filtri di poliuretano (PUR) o PVC, con membrana del filtro di polietersulfone (PES) o polivinilidenfluoruro (PVDF).

Usando la formula nella tabella in basso, calcolare quanto segue:

- La dose di Vyvgart necessaria in base al peso corporeo del paziente alla dose raccomandata di 10 mg/kg. Per i pazienti che pesano più di 120 kg, calcolare la dose considerando un peso corporeo di 120 kg. La dose totale massima per infusione è 1 200 mg. Ciascun flaconcino contiene 400 mg di efgartigimod alfa a una concentrazione di 20 mg/mL.
- Il numero di flaconcini necessari.
- Il volume della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Il volume totale del medicinale diluito è 125 mL.

Tabella 4. Formula

Passaggio 1 – Calcolare la dose (mg)	10 mg/kg x peso (kg)
Passaggio 2 – Calcolare il volume di concentrato (mL)	dose (mg) ÷ 20 mg/mL
Passaggio 3 – Calcolare il numero di flaconcini	volume di concentrato (mL) ÷ 20 mL
Passaggio 4 – Calcolare il volume della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) (mL)	125 mL – volume di concentrato (mL)

Diluizione

- Ispezionare visivamente che il contenuto del flaconcino sia da limpido a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo, e privo di materia particolata. Se si osservano

particelle visibili e/o se il colore del liquido nel flaconcino presenta un'alterazione, il flaconcino non deve essere usato. Non agitare i flaconcini.

- Usando una tecnica asettica per l'intera preparazione della soluzione diluita:
  - Prelevare lentamente la quantità necessaria di Vyvgart dal numero appropriato di flaconcini con una siringa e un ago sterili (vedere Tabella 4). Gettare la parte inutilizzata dei flaconcini.
  - Trasferire la dose calcolata del prodotto in una sacca di infusione.
  - Diluire il prodotto prelevato aggiungendo la quantità calcolata di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere un volume totale di 125 mL.
  - Capovolgere con delicatezza la sacca di infusione contenente il prodotto diluito **senza agitare** per garantire una miscelazione accurata di prodotto e diluente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1674/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene 1 000 mg di efgartigimod alfa in 5,6 mL (180 mg/mL).

Efgartigimod alfa è un frammento Fc derivato dall'immunoglobulina G1 (IgG1) umana ricombinante prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Giallognola, da limpida a opalescente, pH 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con disturbi neuromuscolari. Il primo ciclo di trattamento e la prima somministrazione del secondo ciclo di trattamento devono essere somministrati da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione.
I trattamenti successivi devono essere somministrati da un operatore sanitario o possono essere somministrati a casa dal paziente o dal caregiver dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea.

<u>Posologia</u>

La dose raccomandata è 1 000 mg da somministrare per via sottocutanea a cicli di iniezioni settimanali per 4 settimane. I cicli di trattamento successivi devono essere somministrati in base alla valutazione clinica. La frequenza dei cicli di trattamento può variare da paziente a paziente (vedere paragrafo 5.1).

Nel programma di sviluppo clinico, non si poteva iniziare un ciclo di trattamento successivo prima di 7 settimane dall'infusione iniziale del ciclo precedente. Non è stata stabilita la sicurezza dell'inizio di cicli successivi a meno di 7 settimane di distanza dall'inizio del ciclo di trattamento precedente.

Per i pazienti che attualmente ricevono efgartigimod alfa per via endovenosa, può essere utilizzata in alternativa la soluzione per iniezione sottocutanea. Si raccomanda di passare da una formulazione

all'altra all'inizio di un nuovo ciclo di trattamento. Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia in pazienti che cambiano formulazione durante un ciclo.

Dose saltata
Se non è possibile somministrare un'iniezione programmata, il trattamento può essere somministrato fino a 3 giorni prima o dopo il giorno stabilito. Successivamente, si riprenderà il programma di somministrazione originale fino al completamento del ciclo di trattamento. Se fosse necessario ritardare una dose di più di 3 giorni, questa dose non deve essere somministrata al fine di rispettare un intervallo di almeno 3 giorni tra due dosi consecutive.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale
Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale lieve; non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con insufficienza renale lieve. Esistono dati molto limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale moderata o con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Non sono disponibili dati sui pazienti con insufficienza epatica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di efgartigimod alfa nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente come iniezione sottocutanea. Non somministrare per via endovenosa.

Dopo aver tolto il flaconcino dal frigorifero, attendere almeno 15 minuti prima di eseguire l'iniezione per consentire alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente. Utilizzare una tecnica asettica durante la preparazione e la somministrazione della soluzione del medicinale. Non agitare il flaconcino.

La soluzione iniettabile può essere somministrata utilizzando una siringa in polipropilene, aghi di trasferimento in acciaio inossidabile e un set per infusione con alette in cloruro di polivinile, con un volume massimo di priming di 0,4 mL.

- Prelevare l'intero contenuto della soluzione di efgartigimod alfa dal flaconcino utilizzando un ago di trasferimento.
- Sostituire l'ago sulla siringa con il set per infusione con alette.
- Prima della somministrazione, il volume nella siringa deve essere regolato a 5,6 mL.

Durante la somministrazione del primo ciclo di trattamento e la prima somministrazione del secondo ciclo di trattamento di efgartigimod alfa, deve essere prontamente disponibile un trattamento appropriato, in caso di reazioni all'iniezione e di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). I siti di iniezione raccomandati (addome) devono essere ruotati e le iniezioni non devono mai essere effettuate in corrispondenza di nei, cicatrici o aree in cui la pelle è delicata, livida, arrossata o dura. Il volume di 5,6 mL deve essere iniettato in 30-90 secondi. L'iniezione può essere rallentata se il paziente avverte disagio.

La prima autosomministrazione deve essere sempre effettuata sotto la supervisione di un operatore sanitario. Dopo un'adeguata formazione alla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti o i caregiver possono iniettare il medicinale a casa, se un operatore sanitario lo ritiene opportuno. I pazienti o i caregiver devono essere istruiti a iniettare Vyvgart secondo le indicazioni fornite nel foglio illustrativo.
Per le istruzioni complete sulla somministrazione del medicinale, fare riferimento alle Istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti di Classe V secondo la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Non è stato studiato il trattamento con efgartigimod alfa nei pazienti di Classe V secondo la MGFA (con crisi miastenica), definita come intubazione con o senza ventilazione meccanica, fatta eccezione per il contesto delle cure postoperatorie di routine. La sequenza con cui si iniziano le varie terapie per le crisi miasteniche ed efgartigimod alfa, e le loro potenziali interazioni, vanno prese in considerazione (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni

Poiché efgartigimod alfa causa una riduzione passeggera dei livelli di IgG, il rischio di infezioni può aumentare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Le infezioni più comuni osservate negli studi clinici sono state infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con Vyvgart i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di infezioni. Nei pazienti con infezione attiva, si deve considerare il rapporto rischio-beneficio della prosecuzione o della sospensione del trattamento con efgartigimod alfa fino alla risoluzione dell'infezione. Qualora si verificassero infezioni gravi, prendere in considerazione il rinvio del trattamento con efgartigimod alfa fino alla risoluzione dell'infezione.

Reazioni all'iniezione e reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici sono state riportate reazioni all'iniezione, come rash o prurito (vedere paragrafo 4.8). Queste sono state lievi o moderate e non hanno determinato la sospensione del trattamento. Durante il periodo di sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di reazione anafilattica con efgartigimod alfa per via endovenosa. Il primo ciclo di trattamento e la prima somministrazione del secondo ciclo di trattamento devono essere somministrati sotto la supervisione di un operatore sanitario. I pazienti devono essere monitorati per 30 minuti dopo la somministrazione per rilevare segni e sintomi clinici di reazioni all'iniezione. Se compare una reazione, a seconda della gravità, si devono adottare adeguate misure di supporto.È possibile somministrare con cautela le iniezioni successive, sulla base di una valutazione clinica.
In caso di sospetta reazione anafilattica, la somministrazione di Vyvgart deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico adeguato. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di ipersensibilità e reazioni anafilattiche e devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico curante qualora questi compaiano.

Immunizzazioni

Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle relative linee guida.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati e la risposta all'immunizzazione con questi vaccini durante il trattamento con efgartigimod alfa non sono note. Per i pazienti che sono in trattamento con efgartigimod alfa, in genere non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di efgartigimod alfa.
Altri vaccini possono essere somministrati secondo necessità in qualsiasi momento durante il trattamento con efgartigimod alfa.

Immunogenicità

Nello studio controllato con farmaco attivo ARGX-113-2001, in 12/110 (11%) pazienti con gMG sono stati rilevati anticorpi preesistenti che si legano a efgartigimod alfa. Anticorpi contro efgartigimod alfa sono stati rilevati in 19/55 (35%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea rispetto a 11/55 (20%) pazienti trattati con formulazione endovenosa. Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in 2 (4%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea e in 2 (4%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa.

L'impatto degli anticorpi contro efgartigimod alfa sull'efficacia o la sicurezza clinica, sulla farmacocinetica e la farmacodinamica non può essere valutato data la bassa incidenza di anticorpi neutralizzanti.

Terapie immunosoppressive e anticolinesterasiche

In caso di riduzione o interruzione di terapie immunosoppressive non steroidee, di corticosteroidi o di terapie anticolinesterasiche, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di esacerbazione della malattia.

Eccipienti con effetti noti

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Polisorbato
Questo medicinale contiene 2,7 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,4 mg/mL.
I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Efgartigimod alfa può ridurre le concentrazioni di composti che si legano al recettore neonatale Fc umano (FcRn), ovvero prodotti contenenti immunoglobuline, anticorpi monoclonali o derivati anticorpali contenenti il dominio Fc umano della sottoclasse IgG. Se possibile, si raccomanda di rimandare l'inizio del trattamento con questi prodotti a 2 settimane dopo l'ultima dose di qualsiasi ciclo di trattamento di Vyvgart. A titolo precauzionale, i pazienti che ricevono Vyvgart durante il trattamento con questi prodotti devono essere attentamente monitorati per la risposta di efficacia desiderata per questi prodotti.

Scambio plasmatico, immunoassorbimento e plasmaferesi possono ridurre i livelli circolanti di efgartigimod alfa.

Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle relative linee guida.
La potenziale interazione con i vaccini è stata studiata in un modello preclinico utilizzando l'emocianina della patella a buco di serratura (KLH) come antigene. La somministrazione settimanale

di 100 mg/kg alle scimmie non ha influito sulla risposta immunitaria all'immunizzazione con KLH. Per i pazienti che sono in trattamento con efgartigimod alfa, in genere non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di efgartigimod alfa (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di efgartigimod alfa durante la gravidanza. È noto che gli anticorpi, compresi gli anticorpi monoclonali terapeutici, vengono trasportati attivamente nella placenta (dopo 30 settimane di gestazione) legandosi al recettore neonatale Fc.

Efgartigimod alfa può essere trasmesso dalla madre al feto in sviluppo. Poiché ci si aspetta che efgartigimod alfa riduca i livelli degli anticorpi materni, e inibisca il trasferimento degli anticorpi materni al feto, si prevede una riduzione della protezione passiva nel neonato. Pertanto, si devono prendere in considerazione i rischi e i benefici di somministrare vaccini vivi/vivi attenuati ai lattanti esposti a efgartigimod alfa *in utero* (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento delle donne in gravidanza con Vyvgart deve essere considerato solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Allattamento

Non esistono informazioni riguardanti la presenza di efgartigimod alfa nel latte umano, gli effetti sul bambino allattato o sulla produzione di latte. Non sono stati condotti studi sugli animali riguardanti il trasferimento di efgartigimod alfa nel latte e pertanto non può essere esclusa l'escrezione nel latte materno. È nota la presenza nel latte umano di IgG materne. Il trattamento delle donne in allattamento con efgartigimod alfa deve essere considerato solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di efgartigimod alfa sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun impatto di efgartigimod alfa sui parametri di fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vyvgart non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate più di frequente sono reazioni in sede di iniezione (33%), infezioni delle vie respiratorie superiori (10,7%) e infezioni del tratto urinario (9,5%).

Il profilo di sicurezza complessivo di Vyvgart per via sottocutanea è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto della formulazione endovenosa.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state identificate negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing. Queste reazioni sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000) o non nota

(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentante in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni*	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Molto comune
	Infezioni del tratto urinario	Comune
	Bronchite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica [a]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea [b]	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Reazioni in sede di iniezione [c, d]	Molto comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura*	Cefalea da procedura [e]	Comune

* Vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"
[a] Da segnalazioni spontanee raccolte durante l'esperienza post-marketing con somministrazione per via endovenosa
[b] Da segnalazioni spontanee raccolte durante l'esperienza post-marketing
[c] Solo somministrazione sottocutanea
[d] (ad es., eruzione cutanea in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione)
[e] Solo somministrazione endovenosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Nel set di dati raggruppati di due studi clinici con efgartigimod alfa per via sottocutanea (n = 168), tutte le reazioni in sede di iniezione sono state di gravità lieve o moderata e non hanno portato all'interruzione del trattamento. Il 44,0% (n = 74) dei pazienti ha manifestato una reazione in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione si sono verificate entro 24 ore dalla somministrazione nel 78,4% (58/74) dei pazienti e si sono risolte senza trattamento nell'85,1% (63/74) dei pazienti. L'incidenza delle reazioni in sede di iniezione è stata massima nel primo ciclo di trattamento, segnalata nel 36,3% (61/168) dei pazienti durante il primo ciclo di trattamento e si è ridotta al 20,1% (30/149), al 15,4% (18/117) e al 12,5% (10/80) dei pazienti con il secondo, terzo e quarto ciclo di trattamento.

Infezioni

Nello studio ARGX-113-1704 controllato con placebo con efgartigimod alfa per via endovenosa, le reazioni avverse riferite più di frequente sono state le infezioni; e le infezioni più segnalate sono state le infezioni delle vie respiratorie superiori (10,7% [n = 9] dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e 4,8% [n = 4] dei pazienti trattati con placebo) e le infezioni del tratto urinario (9,5% [n = 8] dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e 4,8% [n = 4] dei pazienti trattati con placebo). Tali infezioni hanno avuto una gravità da lieve a moderata nei pazienti che ricevevano efgartigimod alfa per via endovenosa (≤ grado 2 secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi). Nel complesso, infezioni derivanti dal trattamento sono state segnalate nel 46,4% (n = 39) dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e nel 37,3% (n = 31) dei pazienti trattati con placebo. Il tempo mediano dall'inizio del trattamento al manifestarsi delle infezioni è stato di 6 settimane. L'incidenza delle infezioni non è aumentata con i cicli di trattamento successivi. La sospensione o l'interruzione temporanea del trattamento a causa di un'infezione si è verificata in meno del 2% dei pazienti.

Cefalea da procedura

La cefalea da procedura è stata riferita dal 4,8% dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e dall'1,2% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea da procedura è stata indicata quando la cefalea è stata giudicata temporaneamente correlata all'infusione endovenosa di efgartigimod alfa. Tali episodi sono stati tutti di entità lieve o moderata, a eccezione di un solo evento che è stato riferito come severo (grado 3).

Tutte le altre reazioni avverse sono state lievi o moderate, a eccezione di un solo caso di mialgia (grado 3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti segni e sintomi specifici di sovradosaggio con efgartigimod alfa. In caso di sovradosaggio, non ci si aspetta che gli eventi avversi che possono verificarsi siano diversi da quelli che possono essere osservati alla dose raccomandata. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse e deve essere avviato un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio con efgartigimod alfa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA58

Meccanismo d'azione

Efgartigimod alfa è un frammento di anticorpo IgG1 umano progettato per aumentare l'affinità per il recettore neonatale Fc (FcRn). Efgartigimod alfa si lega al FcRn, con la conseguente riduzione dei livelli di IgG circolanti, compresi gli autoanticorpi IgG patogeni. Efgartigimod alfa non influisce sui livelli di altre immunoglobuline (IgA, IgD, IgE o IgM), e non riduce quelli dell'albumina.

Gli autoanticorpi IgG sono la causa sottostante della patogenesi della MG. Essi compromettono la trasmissione neuromuscolare legandosi ai recettori dell'acetilcolina (AChR), alla tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) o alla proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine (LRP4) a bassa densità.

Effetti farmacodinamici

Formulazione endovenosa

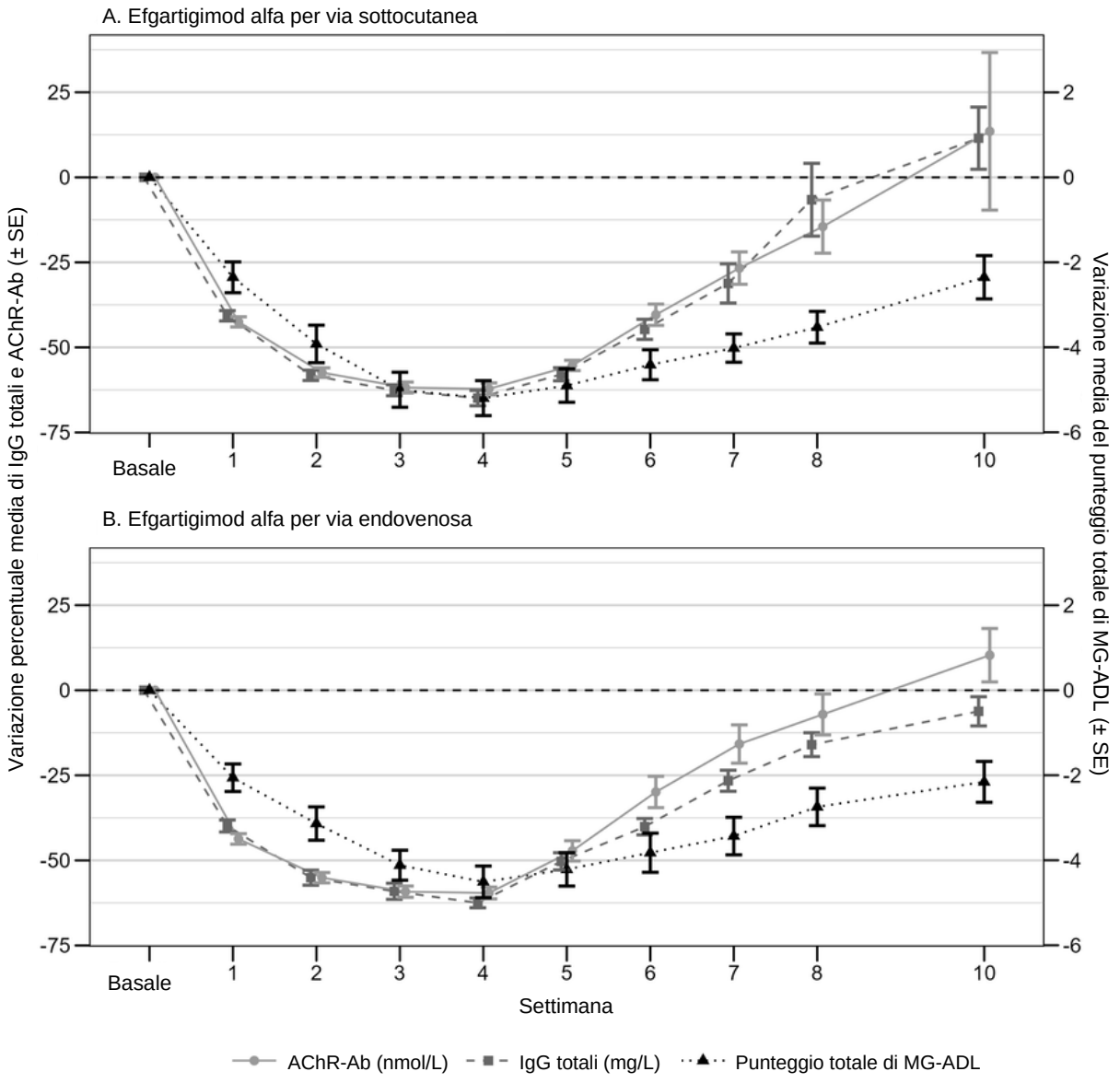
Nello studio ARGX-113-1704 in doppio cieco controllato con placebo su pazienti con gMG, efgartigimod alfa 10 mg/kg somministrato una volta a settimana per 4 settimane ha diminuito i livelli sierici delle IgG e i livelli degli autoanticorpi AChR (AChR-Ab). La diminuzione percentuale media massima dei livelli di IgG totali rispetto al basale ha raggiunto il 61% una settimana dopo l'ultima infusione del ciclo di trattamento iniziale ed è tornata ai livelli del basale 9 settimane dopo l'ultima infusione. Sono stati osservati effetti simili anche per tutti i sottotipi di IgG. La diminuzione dei livelli degli AChR-Ab ha seguito una tempistica simile con la diminuzione percentuale media massima pari

al 58% una settimana dopo l'ultima infusione, e un ritorno ai livelli del basale 7 settimane dopo l'ultima infusione. Durante il secondo ciclo dello studio sono state osservate variazioni simili.

Formulazione sottocutanea

Le diminuzioni dei livelli di AChR-Ab hanno seguito un andamento temporale paragonabile a quello dei livelli di IgG totali e sono state simili tra i gruppi trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea ed endovenosa. Le massime riduzioni medie percentuali dei livelli di AChR-Ab, pari al 62,2% e al 59,6%, sono state osservate una settimana dopo l'ultima somministrazione, rispettivamente nei gruppi trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea ed endovenosa. Sia nel gruppo trattato con efgartigimod alfa per via sottocutanea che in quello per via endovenosa, la diminuzione dei livelli di IgG totali e di AChR-Ab è stata associata a una risposta clinica, misurata dalla variazione rispetto al basale del punteggio totale della MG-ADL (vedere Figura 1).

Figura 1. Relazione tra IgG totali e AChR-Ab e punteggio totale di MG-ADL nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab trattata con efgartigimod alfa per via sottocutanea (1A) e con efgartigimod alfa per via endovenosa (1B) (studio ARGX-113-2001)



Efficacia e sicurezza clinica

Formulazione endovenosa

L'efficacia di efgartigimod alfa per il trattamento di adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) è stata analizzata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 26 settimane (ARGX-113-1704).

In questo studio, i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri principali allo screening:

- Classe II, III o IV secondo la classificazione clinica della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA);
- Pazienti con test sierologici positivi o negativi agli anticorpi contro AChR;
- Punteggio totale di MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) ≥ 5;
- Assunzione a dosi stabili di terapia per la MG prima dello screening, che comprendeva inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE), steroidi o terapia immunosoppressiva non steroidea (NSIST), in combinazione o in monoterapia [i NSIST comprendevano, a titolo esemplificativo, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile e ciclofosfamide];
- Livelli di IgG almeno pari a 6 g/L.

Pazienti con gMG di Classe V secondo la MGFA; pazienti con assenza documentata di risposta clinica a PLEX; pazienti trattati con PLEX, IVIg un mese e anticorpi monoclonali sei mesi prima dell'inizio del trattamento; e pazienti con infezione da epatite B attiva (acuta o cronica), sieropositività per epatite C e diagnosi di AIDS sono stati esclusi dagli studi.

Nello studio è stato arruolato un totale di 167 pazienti randomizzati per ricevere efgartigimod alfa per via endovenosa (n = 84) o placebo (n = 83). Le caratteristiche al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento, compresa un'età mediana alla diagnosi [45 (19-81) anni], sesso [la maggior parte era di sesso femminile; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], etnia [la maggior parte dei pazienti era bianca; 84,4%] e tempo mediano dalla diagnosi [8,2 anni (efgartigimod alfa) e 6,9 anni (placebo)].

La maggior parte dei pazienti (77% in ciascun gruppo) è risultato positivo al test per gli anticorpi contro AChR (AChR-Ab) e il 23% dei pazienti è risultato negativo per AChR-Ab.

Durante lo studio, oltre l'80% dei pazienti in ciascun gruppo ha ricevuto inibitori dell'AChE, oltre il 70% in ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto steroidi e all'incirca il 60% in ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto NSIST, a dosi stabili. All'ingresso nello studio, all'incirca il 30% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento non presentava esposizione pregressa a NSIST.

Il punteggio totale di MG-ADL mediano è stato di 9,0 in entrambi i gruppi di trattamento e il punteggio totale di Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) mediano è stato di 17 e 16 nei gruppi efgartigimod alfa e placebo, rispettivamente.

I pazienti sono stati trattati con efgartigimod alfa 10 mg/kg somministrato per via endovenosa una volta a settimana per 4 settimane e hanno ricevuto un massimo di 3 cicli di trattamento.

L'efficacia di efgartigimod alfa è stata misurata mediante la scala Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living (MG-ADL) che valuta l'impatto della gMG sulle funzioni quotidiane. Il punteggio totale può essere compreso tra 0 e 24 e a un punteggio più alto corrisponde un maggiore deterioramento. In questo studio, un responder alla scala MG-ADL era un paziente con una riduzione ≥ 2 punti del punteggio MG-ADL totale rispetto al basale del ciclo di trattamento, per almeno 4 settimane consecutive, con la prima riduzione registrata non più tardi di 1 settimana dopo l'ultima infusione del ciclo.

L'efficacia di efgartigimod alfa è stata misurata anche mediante il punteggio totale di QMG, che è un sistema di classificazione che valuta la debolezza muscolare con un punteggio totale che può essere compreso tra 0 e 39, dove a un punteggio più alto corrisponde un deterioramento più grave. In questo studio, un responder alla scala QMG era un paziente che presentava una riduzione ≥ 3 punti del

punteggio QMG totale rispetto al basale del ciclo di trattamento, per almeno 4 settimane consecutive, con la prima riduzione registrata non più tardi di 1 settimana dopo l'ultima infusione del ciclo.

L'endpoint di efficacia primaria era il confronto della percentuale di responder MG-ADL durante il primo ciclo di trattamento (C1) tra i due gruppi di trattamento nella popolazione sieropositiva all'AChR-Ab.

Un endpoint secondario chiave era il confronto della percentuale di responder QMG durante C1 tra i due gruppi di trattamento nei pazienti sieropositivi all'AChR-Ab.

Tabella 2. Responder MG-ADL e QMG durante il ciclo 1 nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

	Popolazione	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valore p	Differenza tra efgartigimod alfa e placebo (IC 95%)
MG-ADL	Sieropositiva ad AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Sieropositiva ad AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi; IC = intervallo di confidenza; Regressione logistica stratificata per lo stato di AChR-Ab (se applicabile), giapponese/non giapponese e standard di cura, con indice MG-ADL come covariata/QMG come covariate
Valore p esatto bilaterale

Le analisi mostrano che durante il secondo ciclo di trattamento, le percentuali di responder MG-ADL erano simili a quelle osservate durante il primo ciclo di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Responder MG-ADL e QMG durante il ciclo 2 nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

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

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi.

I dati esplorativi mostrano che, nel caso dei responder MG-ADL sieropositivi ad AChR-Ab, l'insorgenza della risposta è stata osservata entro 2 settimane dall'infusione iniziale in 37/44 (84%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa.

Nello studio in doppio cieco controllato con placebo (ARGX-113-1704), l'intervallo di tempo più breve possibile per l'inizio del ciclo di trattamento successivo è stato di 8 settimane dopo l'infusione iniziale del primo ciclo di trattamento. Nella popolazione complessiva il tempo medio al secondo ciclo di trattamento nel gruppo efgartigimod alfa per via endovenosa è stato di 13 settimane (DS 5,5 settimane) e il tempo mediano è stato di 10 settimane (8-26 settimane) dall'infusione iniziale del primo ciclo di trattamento. Nello studio di estensione in aperto (ARGX-113-1705), l'intervallo di tempo più breve possibile per l'inizio dei cicli di trattamento successivi è stato di 7 settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento, la durata del miglioramento clinico è stata di 5 settimane in 5/44 (11%) pazienti, 6-7 settimane in 14/44 (32%) pazienti, 8-11 settimane in 10/44 (23%) pazienti e almeno 12 settimane in 15/44 (34%) pazienti.

Formulazione sottocutanea

È stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 10 settimane (ARGX-113-2001) in pazienti adulti con gMG per valutare la non inferiorità dell'effetto farmacodinamico di efgartigimod alfa per via sottocutanea rispetto a efgartigimod alfa per via

endovenosa. I principali criteri di inclusione ed esclusione erano gli stessi dello studio ARGX-113-1704.

Un totale di 110 pazienti è stato randomizzato a ricevere un ciclo di somministrazioni settimanali per 4 settimane di efgartigimod alfa 1 000 mg per via sottocutanea (n = 55) o di efgartigimod alfa 10 mg/kg per via endovenosa (n = 55). La maggior parte dei pazienti era positiva agli anticorpi contro l'AChR (AChR-Ab): 45 pazienti (82%) nel gruppo trattato con efgartigimod alfa per via sottocutanea e 46 pazienti (84%) nel gruppo trattato con efgartigimod alfa per via endovenosa. Tutti i pazienti erano in terapia con dosi stabili di terapia per la MG prima dello screening, che includevano inibitori di AChE, steroidi o NSIST, in combinazione o in monoterapia.

Le caratteristiche al basale erano simili tra i gruppi di trattamento.

Durante lo studio, oltre l'80% dei pazienti di ciascun gruppo ha ricevuto inibitori dell'AChE, oltre il 60% dei pazienti di ciascun gruppo ha ricevuto steroidi e circa il 40% di ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto NSIST, a dosi stabili. All'inizio dello studio, circa il 56% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento non era stato precedentemente esposto a NSIST.

L'endpoint primario era il confronto della riduzione percentuale dei livelli di IgG totali dal basale al giorno 29 tra i gruppi di trattamento nella popolazione complessiva. I risultati nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab dimostrano la non inferiorità di efgartigimod alfa per via sottocutanea rispetto a efgartigimod alfa per via endovenosa (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Analisi ANCOVA della variazione percentuale dal basale al giorno 29 del livello di IgG totali nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

Efgartigimod alfa s.c.			Efgartigimod alfa e.v.			Differenza Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa e.v.		
N	**Media LS**	**IC 95%**	**N**	**Media LS**	**IC 95%**	**LS della differenza media**	**IC 95%**	**Valore 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 = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; ANCOVA = analisi della covarianza; IC = intervallo di confidenza; s.c. = per via sottocutanea; e.v. = per via endovenosa; LS = minimi quadrati; mITT = set di analisi intent-to-treatment modificato; N = numero di pazienti per gruppo che sono stati inclusi nell'analisi ANCOVA.

Gli endpoint secondari di efficacia sono stati il confronto della percentuale di responder MG-ADL e QMG, come definito nello studio ARGX-113-1704, tra i due gruppi di trattamento. I risultati nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5. Responder MG-ADL e QMG al giorno 29 nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

	Efgartigimod alfa s.c. n/N (%)	**Efgartigimod alfa e.v. n/N (%)**	**Differenza efgartigimod alfa s.c.- efgartigimod alfa e.v. (IC 95%)**
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 – 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 – 35,4)

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; s.c. = per via sottocutanea; e.v. = per via endovenosa; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi; IC = intervallo di confidenza.

I dati esplorativi mostrano che l'insorgenza della risposta è stata osservata entro 2 settimane dalla somministrazione iniziale in 28/32 (88%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea e in 27/33 (82%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa nei responder MG-ADL sieropositivi ad AChR-Ab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vyvgart in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la miastenia gravis (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In base dell'analisi dei dati di PK di popolazione, la biodisponibilità stimata di efgartigimod alfa 1 000 mg per via sottocutanea è del 77%.

La C_{trough} media dopo 4 somministrazioni settimanali di efgartigimod alfa 1 000 mg per via sottocutanea e di efgartigimod alfa 10 mg/kg per via endovenosa è stata rispettivamente di 22,0 µg/mL (37% CV) e 14,9 µg/mL (43% CV). Le $AUC_{0\text{-}168h}$ di efgartigimod alfa dopo la somministrazione di un ciclo di trattamento con 1 000 mg per via sottocutanea e 10 mg/kg per via endovenosa erano comparabili.

Distribuzione

In base all'analisi dei dati di PK di popolazione di soggetti sani e pazienti, il volume di distribuzione è di 18 L.

Biotrasformazione

Ci si aspetta che efgartigimod alfa sia degradato dagli enzimi proteolitici in piccoli peptidi e amminoacidi.

Eliminazione

L'emivita terminale è di 80-120 ore (3-5 giorni). In base all'analisi dei dati di PK di popolazione, la clearance è di 0,128 L/h. Il peso molecolare di efgartigimod alfa è di circa 54 kDa, che è al limite delle molecole che vengono filtrate a livello renale.

Linearità/Non linearità

Il profilo di farmacocinetica di efgartigimod alfa è lineare, indipendente dalla dose o dal tempo, con un accumulo minimo.

Popolazioni speciali

Età, sesso, etnia e peso corporeo
Sulla farmacocinetica di efgartigimod alfa non hanno influito l'età (19-84 anni), né il sesso, l'etnia e il peso corporeo.

Insufficienza renale
Non sono stati condotti appositi studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale.

L'effetto del marker di funzionalità renale velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] come covariata in un'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato una clearance ridotta, con un conseguente aumento limitato dell'esposizione nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m^2). Non si raccomanda un aggiustamento della dose specifico nei pazienti con insufficienza renale lieve.

Esistono dati insufficienti in merito all'impatto dell'insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m^2) e dell'insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) sui parametri di farmacocinetica di efgartigimod alfa.

Insufficienza epatica
Non sono stati condotti appositi studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza epatica.

L'effetto dei marker di funzionalità epatica come covariate in un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun impatto sulla farmacocinetica di efgartigimod alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute.

Negli studi di riproduzione su ratti e conigli, la somministrazione endovenosa di efgartigimod alfa non ha causato effetti avversi su fertilità e gravidanza né ha prodotto effetti teratogeni fino ai livelli di dose corrispondenti a 11 volte (ratti) e 56 volte (conigli) l'esposizione umana a 10 mg/kg sulla base dell'AUC.

Cancerogenicità e genotossicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale cancerogeno e genotossico di efgartigimod alfa.

La ialuronidasi si trova nella maggior parte dei tessuti del corpo umano. I dati preclinici relativi alla ialuronidasi umana ricombinante non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute che includono endpoint di farmacologia di sicurezza. Gli studi di tossicità della riproduzione con rHuPH20 hanno rivelato una tossicità embriofetale nei topi ad alta esposizione sistemica, ma non hanno evidenziato un potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
L-metionina,
Polisorbato 20 (E432)
Cloruro di sodio
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Se necessario, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un massimo di 3 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. In caso di conservazione fuori dal frigorifero e successiva refrigerazione, il tempo combinato totale fuori dal frigorifero non deve superare i 3 giorni.

Dal punto di vista microbico, a meno che il metodo di preparazione della siringa escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5,6 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di Tipo I da 6 mL con tappo di gomma, sigillo in alluminio e cappuccio a strappo in polipropilene.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vyvgart si presenta come soluzione pronta all'uso in flaconcino monouso. Il medicinale non deve essere diluito.

Ispezionare visivamente che il contenuto del flaconcino sia una soluzione giallognola, da limpida a opalescente, e priva di materia particolata. Se si osservano particelle visibili, il flaconcino non deve essere usato.

Dopo aver tolto il flaconcino dal frigorifero, attendere almeno 15 minuti prima di effettuare l'iniezione per permettere alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente (vedere paragrafo 6.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1674/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 1 000 mg di efgartigimod alfa in 5 mL (200 mg/mL).

Efgartigimod alfa è un frammento Fc derivato dall'immunoglobulina G1 (IgG1) umana ricombinante prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Giallognola, da limpida a opalescente, pH 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vyvgart è indicato in aggiunta alla terapia standard per il trattamento dei pazienti adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) che sono positivi all'anticorpo anti recettore dell'acetilcolina (AChR).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione di pazienti con disturbi neuromuscolari. Il primo ciclo di trattamento e la prima somministrazione del secondo ciclo di trattamento devono essere somministrati da un operatore sanitario o sotto la sua supervisione.
I trattamenti successivi devono essere somministrati da un operatore sanitario o possono essere somministrati a casa dal paziente o dal caregiver dopo un'adeguata formazione sulla tecnica di iniezione sottocutanea.

<u>Posologia</u>

La dose raccomandata è 1 000 mg da somministrare per via sottocutanea a cicli di iniezioni settimanali per 4 settimane. I cicli di trattamento successivi devono essere somministrati in base alla valutazione clinica. La frequenza dei cicli di trattamento può variare da paziente a paziente (vedere paragrafo 5.1).

Nel programma di sviluppo clinico, non si poteva iniziare un ciclo di trattamento successivo prima di 7 settimane dall'infusione iniziale del ciclo precedente. Non è stata stabilita la sicurezza dell'inizio di cicli successivi a meno di 7 settimane di distanza dall'inizio del ciclo di trattamento precedente.

Per i pazienti che attualmente ricevono efgartigimod alfa per via endovenosa, può essere utilizzata in alternativa la soluzione per iniezione sottocutanea. Si raccomanda di passare da una formulazione

all'altra all'inizio di un nuovo ciclo di trattamento. Non sono disponibili dati sulla sicurezza e l'efficacia in pazienti che cambiano formulazione durante un ciclo.

Dose saltata
Se non è possibile somministrare un'iniezione programmata, il trattamento può essere somministrato fino a 3 giorni prima o dopo il giorno stabilito. Successivamente, si riprenderà il programma di somministrazione originale fino al completamento del ciclo di trattamento. Se fosse necessario ritardare una dose di più di 3 giorni, questa dose non deve essere somministrata al fine di rispettare un intervallo di almeno 3 giorni tra due dosi consecutive.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale
Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale lieve; non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con insufficienza renale lieve. Esistono dati molto limitati sulla sicurezza e l'efficacia nei pazienti con insufficienza renale moderata o con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica
Non sono disponibili dati sui pazienti con insufficienza epatica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di efgartigimod alfa nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere somministrato esclusivamente come iniezione sottocutanea. Non somministrare per via endovenosa.

Dopo aver tolto la siringa preriempita dal frigorifero, attendere almeno 30 minuti prima di eseguire l'iniezione per consentire alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente. Applicare un ago di sicurezza, che non è incluso nella confezione, alla siringa preriempita. Utilizzare una tecnica asettica quando si manipola la siringa preriempita e durante la somministrazione. Non agitare la siringa preriempita.

Durante la somministrazione del primo ciclo di trattamento e la prima somministrazione del secondo ciclo di trattamento di efgartigimod alfa, deve essere prontamente disponibile un trattamento appropriato, in caso di reazioni all'iniezione e di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4). I siti di iniezione raccomandati (addome) devono essere ruotati e le iniezioni non devono mai essere effettuate in corrispondenza di nei, cicatrici o aree in cui la pelle è delicata, livida, arrossata o dura. Il medicinale deve essere iniettato in circa 20-30 secondi. L'iniezione può essere rallentata se il paziente avverte disagio.

La prima autosomministrazione deve essere sempre effettuata sotto la supervisione di un operatore sanitario. Dopo un'adeguata formazione alla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti o i caregiver possono iniettare il medicinale a casa, se un operatore sanitario lo ritiene opportuno. I pazienti o i caregiver devono essere istruiti a iniettare Vyvgart secondo le indicazioni fornite nel foglio illustrativo.
Per le istruzioni complete sulla somministrazione del medicinale, fare riferimento alle Istruzioni per l'uso contenute nel foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti di Classe V secondo la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Non è stato studiato il trattamento con efgartigimod alfa nei pazienti di Classe V secondo la MGFA (con crisi miastenica), definita come intubazione con o senza ventilazione meccanica, fatta eccezione per il contesto delle cure postoperatorie di routine. La sequenza con cui si iniziano le varie terapie per le crisi miasteniche ed efgartigimod alfa, e le loro potenziali interazioni, vanno prese in considerazione (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni

Poiché efgartigimod alfa causa una riduzione passeggera dei livelli di IgG, il rischio di infezioni può aumentare (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Le infezioni più comuni osservate negli studi clinici sono state infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con Vyvgart i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi clinici di infezioni. Nei pazienti con infezione attiva, si deve considerare il rapporto rischio-beneficio della prosecuzione o della sospensione del trattamento con efgartigimod alfa fino alla risoluzione dell'infezione. Qualora si verificassero infezioni gravi, prendere in considerazione il rinvio del trattamento con efgartigimod alfa fino alla risoluzione dell'infezione.

Reazioni all'iniezione e reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici sono state riportate reazioni all'iniezione, come rash o prurito (vedere paragrafo 4.8). Queste sono state lievi o moderate e non hanno determinato la sospensione del trattamento. Durante il periodo di sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di reazione anafilattica con efgartigimod alfa per via endovenosa. Il primo ciclo di trattamento e la prima somministrazione del secondo ciclo di trattamento devono essere somministrati sotto la supervisione di un operatore sanitario. I pazienti devono essere monitorati per 30 minuti dopo la somministrazione per rilevare segni e sintomi clinici di reazioni all'iniezione. Se compare una reazione, a seconda della gravità, si devono adottare adeguate misure di supporto.È possibile somministrare con cautela le iniezioni successive, sulla base di una valutazione clinica.
In caso di sospetta reazione anafilattica, la somministrazione di Vyvgart deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico adeguato. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di ipersensibilità e reazioni anafilattiche e devono essere avvisati di consultare immediatamente il medico curante qualora questi compaiano.

Immunizzazioni

Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle relative linee guida.

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi o vivi attenuati e la risposta all'immunizzazione con questi vaccini durante il trattamento con efgartigimod alfa non sono note. Per i pazienti che sono in trattamento con efgartigimod alfa, in genere non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di efgartigimod alfa.

Altri vaccini possono essere somministrati secondo necessità in qualsiasi momento durante il trattamento con efgartigimod alfa.

Immunogenicità

Nello studio controllato con farmaco attivo ARGX-113-2001, in 12/110 (11%) pazienti con gMG sono stati rilevati anticorpi preesistenti che si legano a efgartigimod alfa. Anticorpi contro efgartigimod alfa sono stati rilevati in 19/55 (35%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea rispetto a 11/55 (20%) pazienti trattati con formulazione endovenosa. Anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in 2 (4%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea e in 2 (4%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa.

L'impatto degli anticorpi contro efgartigimod alfa sull'efficacia o la sicurezza clinica, sulla farmacocinetica e la farmacodinamica non può essere valutato data la bassa incidenza di anticorpi neutralizzanti.

Terapie immunosoppressive e anticolinesterasiche

In caso di riduzione o interruzione di terapie immunosoppressive non steroidee, di corticosteroidi o di terapie anticolinesterasiche, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni di esacerbazione della malattia.

Eccipienti con effetti noti

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa preriempita, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Polisorbato
Questo medicinale contiene 2,1 mg di polisorbato 80 per ogni siringa equivalente a 0,4 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Efgartigimod alfa può ridurre le concentrazioni di composti che si legano al recettore neonatale Fc umano (FcRn), ovvero prodotti contenenti immunoglobuline, anticorpi monoclonali o derivati anticorpali contenenti il dominio Fc umano della sottoclasse IgG. Se possibile, si raccomanda di rimandare l'inizio del trattamento con questi prodotti a 2 settimane dopo l'ultima dose di qualsiasi ciclo di trattamento di Vyvgart. A titolo precauzionale, i pazienti che ricevono Vyvgart durante il trattamento con questi prodotti devono essere attentamente monitorati per la risposta di efficacia desiderata per questi prodotti.

Scambio plasmatico, immunoassorbimento e plasmaferesi possono ridurre i livelli circolanti di efgartigimod alfa.

Tutti i vaccini devono essere somministrati in base alle relative linee guida.
La potenziale interazione con i vaccini è stata studiata in un modello preclinico utilizzando l'emocianina della patella a buco di serratura (KLH) come antigene. La somministrazione settimanale di 100 mg/kg alle scimmie non ha influito sulla risposta immunitaria all'immunizzazione con KLH. Per i pazienti che sono in trattamento con efgartigimod alfa, in genere non è raccomandata la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati. Se è necessaria la vaccinazione con vaccini vivi o vivi attenuati, tali vaccini devono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trattamento e almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di efgartigimod alfa (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di efgartigimod alfa durante la gravidanza. È noto che gli anticorpi, compresi gli anticorpi monoclonali terapeutici, vengono trasportati attivamente nella placenta (dopo 30 settimane di gestazione) legandosi al recettore neonatale Fc.

Efgartigimod alfa può essere trasmesso dalla madre al feto in sviluppo. Poiché ci si aspetta che efgartigimod alfa riduca i livelli degli anticorpi materni, e inibisca il trasferimento degli anticorpi materni al feto, si prevede una riduzione della protezione passiva nel neonato. Pertanto, si devono prendere in considerazione i rischi e i benefici di somministrare vaccini vivi/vivi attenuati ai lattanti esposti a efgartigimod alfa *in utero* (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento delle donne in gravidanza con Vyvgart deve essere considerato solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Allattamento

Non esistono informazioni riguardanti la presenza di efgartigimod alfa nel latte umano, gli effetti sul bambino allattato o sulla produzione di latte. Non sono stati condotti studi sugli animali riguardanti il trasferimento di efgartigimod alfa nel latte e pertanto non può essere esclusa l'escrezione nel latte materno. È nota la presenza nel latte umano di IgG materne. Il trattamento delle donne in allattamento con efgartigimod alfa deve essere considerato solo se il beneficio clinico supera i rischi.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di efgartigimod alfa sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun impatto di efgartigimod alfa sui parametri di fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Vyvgart non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse osservate più di frequente sono reazioni in sede di iniezione (33%), infezioni delle vie respiratorie superiori (10,7%) e infezioni del tratto urinario (9,5%).

Il profilo di sicurezza complessivo di Vyvgart per via sottocutanea è risultato coerente con il profilo di sicurezza noto della formulazione endovenosa.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state identificate negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing. Queste reazioni sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentante in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni*	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Molto comune
	Infezioni del tratto urinario	Comune
	Bronchite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica [a]	Non nota
Patologie gastrointestinali	Nausea [b]	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*	Reazioni in sede di iniezione [c, d]	Molto comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura*	Cefalea da procedura [e]	Comune

* Vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"
[a] Da segnalazioni spontanee raccolte durante l'esperienza post-marketing con somministrazione per via endovenosa
[b] Da segnalazioni spontanee raccolte durante l'esperienza post-marketing
[c] Solo somministrazione sottocutanea
[d] (ad es., eruzione cutanea in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione)
[e] Solo somministrazione endovenosa

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Nel set di dati raggruppati di due studi clinici con efgartigimod alfa per via sottocutanea (n = 168), tutte le reazioni in sede di iniezione sono state di gravità lieve o moderata e non hanno portato all'interruzione del trattamento. Il 44,0% (n = 74) dei pazienti ha manifestato una reazione in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione si sono verificate entro 24 ore dalla somministrazione nel 78,4% (58/74) dei pazienti e si sono risolte senza trattamento nell'85,1% (63/74) dei pazienti. L'incidenza delle reazioni in sede di iniezione è stata massima nel primo ciclo di trattamento, segnalata nel 36,3% (61/168) dei pazienti durante il primo ciclo di trattamento e si è ridotta al 20,1% (30/149), al 15,4% (18/117) e al 12,5% (10/80) dei pazienti con il secondo, terzo e quarto ciclo di trattamento.

Infezioni

Nello studio ARGX-113-1704 controllato con placebo con efgartigimod alfa per via endovenosa, le reazioni avverse riferite più di frequente sono state le infezioni; e le infezioni più segnalate sono state le infezioni delle vie respiratorie superiori (10,7% [n = 9] dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e 4,8% [n = 4] dei pazienti trattati con placebo) e le infezioni del tratto urinario (9,5% [n = 8] dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e 4,8% [n = 4] dei pazienti trattati con placebo). Tali infezioni hanno avuto una gravità da lieve a moderata nei pazienti che ricevevano efgartigimod alfa per via endovenosa (≤ grado 2 secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi). Nel complesso, infezioni derivanti dal trattamento sono state segnalate nel 46,4% (n = 39) dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e nel 37,3% (n = 31) dei pazienti trattati con placebo. Il tempo mediano dall'inizio del trattamento al manifestarsi delle infezioni è stato di 6 settimane. L'incidenza delle infezioni non è aumentata con i cicli di trattamento successivi. La sospensione o l'interruzione temporanea del trattamento a causa di un'infezione si è verificata in meno del 2% dei pazienti.

Cefalea da procedura

La cefalea da procedura è stata riferita dal 4,8% dei pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa e dall'1,2% dei pazienti trattati con placebo. La cefalea da procedura è stata indicata quando la cefalea è stata giudicata temporaneamente correlata all'infusione endovenosa di efgartigimod alfa. Tali episodi sono stati tutti di entità lieve o moderata, a eccezione di un solo evento che è stato riferito come severo (grado 3).

Tutte le altre reazioni avverse sono state lievi o moderate, a eccezione di un solo caso di mialgia (grado 3).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti segni e sintomi specifici di sovradosaggio con efgartigimod alfa. In caso di sovradosaggio, non ci si aspetta che gli eventi avversi che possono verificarsi siano diversi da quelli che possono essere osservati alla dose raccomandata. I pazienti devono essere monitorati per le reazioni avverse e deve essere avviato un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio con efgartigimod alfa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA58

Meccanismo d'azione

Efgartigimod alfa è un frammento di anticorpo IgG1 umano progettato per aumentare l'affinità per il recettore neonatale Fc (FcRn). Efgartigimod alfa si lega al FcRn, con la conseguente riduzione dei livelli di IgG circolanti, compresi gli autoanticorpi IgG patogeni. Efgartigimod alfa non influisce sui livelli di altre immunoglobuline (IgA, IgD, IgE o IgM), e non riduce quelli dell'albumina.

Gli autoanticorpi IgG sono la causa sottostante della patogenesi della MG. Essi compromettono la trasmissione neuromuscolare legandosi ai recettori dell'acetilcolina (AChR), alla tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) o alla proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine (LRP4) a bassa densità.

Effetti farmacodinamici

Formulazione endovenosa

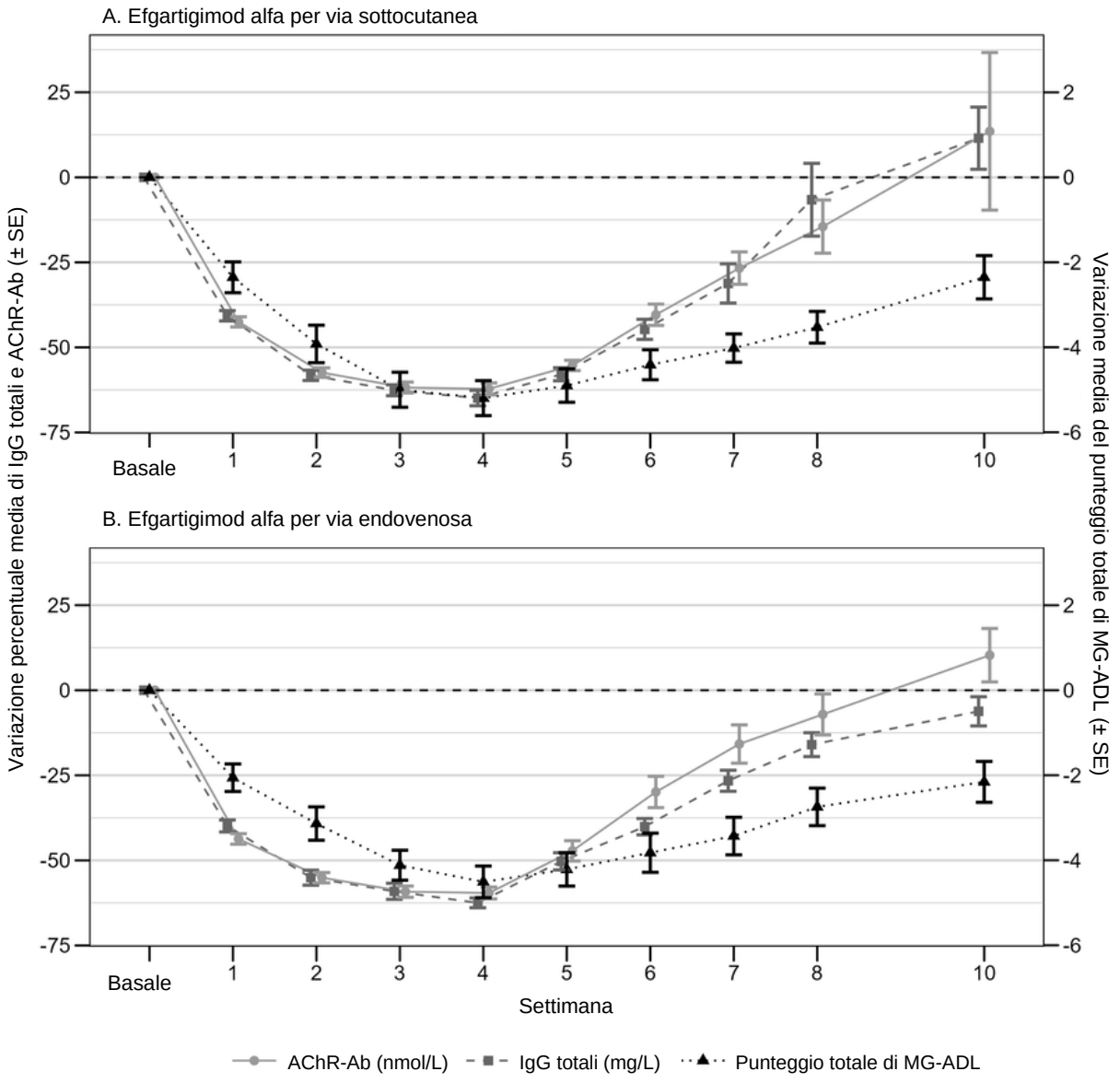
Nello studio ARGX-113-1704 in doppio cieco controllato con placebo su pazienti con gMG, efgartigimod alfa 10 mg/kg somministrato una volta a settimana per 4 settimane ha diminuito i livelli sierici delle IgG e i livelli degli autoanticorpi AChR (AChR-Ab). La diminuzione percentuale media massima dei livelli di IgG totali rispetto al basale ha raggiunto il 61% una settimana dopo l'ultima infusione del ciclo di trattamento iniziale ed è tornata ai livelli del basale 9 settimane dopo l'ultima infusione. Sono stati osservati effetti simili anche per tutti i sottotipi di IgG. La diminuzione dei livelli degli AChR-Ab ha seguito una tempistica simile con la diminuzione percentuale media massima pari

al 58% una settimana dopo l'ultima infusione, e un ritorno ai livelli del basale 7 settimane dopo l'ultima infusione. Durante il secondo ciclo dello studio sono state osservate variazioni simili.

Formulazione sottocutanea

Le diminuzioni dei livelli di AChR-Ab hanno seguito un andamento temporale paragonabile a quello dei livelli di IgG totali e sono state simili tra i gruppi trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea ed endovenosa. Le massime riduzioni medie percentuali dei livelli di AChR-Ab, pari al 62,2% e al 59,6%, sono state osservate una settimana dopo l'ultima somministrazione, rispettivamente nei gruppi trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea ed endovenosa. Sia nel gruppo trattato con efgartigimod alfa per via sottocutanea che in quello per via endovenosa, la diminuzione dei livelli di IgG totali e di AChR-Ab è stata associata a una risposta clinica, misurata dalla variazione rispetto al basale del punteggio totale della MG-ADL (vedere Figura 1).

Figura 1. Relazione tra IgG totali e AChR-Ab e punteggio totale di MG-ADL nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab trattata con efgartigimod alfa per via sottocutanea (1A) e con efgartigimod alfa per via endovenosa (1B) (studio ARGX-113-2001)



Efficacia e sicurezza clinica

Formulazione endovenosa

L'efficacia di efgartigimod alfa per il trattamento di adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG) è stata analizzata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 26 settimane (ARGX-113-1704).

In questo studio, i pazienti dovevano soddisfare i seguenti criteri principali allo screening:

- Classe II, III o IV secondo la classificazione clinica della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA);
- Pazienti con test sierologici positivi o negativi agli anticorpi contro AChR;
- Punteggio totale di MG-Activities of Daily Living (MG-ADL) ≥ 5;
- Assunzione a dosi stabili di terapia per la MG prima dello screening, che comprendeva inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE), steroidi o terapia immunosoppressiva non steroidea (NSIST), in combinazione o in monoterapia [i NSIST comprendevano, a titolo esemplificativo, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile e ciclofosfamide];
- Livelli di IgG almeno pari a 6 g/L.

Pazienti con gMG di Classe V secondo la MGFA; pazienti con assenza documentata di risposta clinica a PLEX; pazienti trattati con PLEX, IVIg un mese e anticorpi monoclonali sei mesi prima dell'inizio del trattamento; e pazienti con infezione da epatite B attiva (acuta o cronica), sieropositività per epatite C e diagnosi di AIDS sono stati esclusi dagli studi.

Nello studio è stato arruolato un totale di 167 pazienti randomizzati per ricevere efgartigimod alfa per via endovenosa (n = 84) o placebo (n = 83). Le caratteristiche al basale erano simili tra i due gruppi di trattamento, compresa un'età mediana alla diagnosi [45 (19-81) anni], sesso [la maggior parte era di sesso femminile; 75% (efgartigimod alfa) versus 66% (placebo)], etnia [la maggior parte dei pazienti era bianca; 84,4%] e tempo mediano dalla diagnosi [8,2 anni (efgartigimod alfa) e 6,9 anni (placebo)].

La maggior parte dei pazienti (77% in ciascun gruppo) è risultato positivo al test per gli anticorpi contro AChR (AChR-Ab) e il 23% dei pazienti è risultato negativo per AChR-Ab.

Durante lo studio, oltre l'80% dei pazienti in ciascun gruppo ha ricevuto inibitori dell'AChE, oltre il 70% in ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto steroidi e all'incirca il 60% in ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto NSIST, a dosi stabili. All'ingresso nello studio, all'incirca il 30% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento non presentava esposizione pregressa a NSIST.

Il punteggio totale di MG-ADL mediano è stato di 9,0 in entrambi i gruppi di trattamento e il punteggio totale di Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) mediano è stato di 17 e 16 nei gruppi efgartigimod alfa e placebo, rispettivamente.

I pazienti sono stati trattati con efgartigimod alfa 10 mg/kg somministrato per via endovenosa una volta a settimana per 4 settimane e hanno ricevuto un massimo di 3 cicli di trattamento.

L'efficacia di efgartigimod alfa è stata misurata mediante la scala Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living (MG-ADL) che valuta l'impatto della gMG sulle funzioni quotidiane. Il punteggio totale può essere compreso tra 0 e 24 e a un punteggio più alto corrisponde un maggiore deterioramento. In questo studio, un responder alla scala MG-ADL era un paziente con una riduzione ≥ 2 punti del punteggio MG-ADL totale rispetto al basale del ciclo di trattamento, per almeno 4 settimane consecutive, con la prima riduzione registrata non più tardi di 1 settimana dopo l'ultima infusione del ciclo.

L'efficacia di efgartigimod alfa è stata misurata anche mediante il punteggio totale di QMG, che è un sistema di classificazione che valuta la debolezza muscolare con un punteggio totale che può essere compreso tra 0 e 39, dove a un punteggio più alto corrisponde un deterioramento più grave. In questo studio, un responder alla scala QMG era un paziente che presentava una riduzione ≥ 3 punti del

punteggio QMG totale rispetto al basale del ciclo di trattamento, per almeno 4 settimane consecutive, con la prima riduzione registrata non più tardi di 1 settimana dopo l'ultima infusione del ciclo.

L'endpoint di efficacia primaria era il confronto della percentuale di responder MG-ADL durante il primo ciclo di trattamento (C1) tra i due gruppi di trattamento nella popolazione sieropositiva all'AChR-Ab.

Un endpoint secondario chiave era il confronto della percentuale di responder QMG durante C1 tra i due gruppi di trattamento nei pazienti sieropositivi all'AChR-Ab.

Tabella 2. Responder MG-ADL e QMG durante il ciclo 1 nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

	Popolazione	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valore p	Differenza tra efgartigimod alfa e placebo (IC 95%)
MG-ADL	Sieropositiva ad AChR-Ab	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	Sieropositiva ad AChR-Ab	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi; IC = intervallo di confidenza; Regressione logistica stratificata per lo stato di AChR-Ab (se applicabile), giapponese/non giapponese e standard di cura, con indice MG-ADL come covariata/QMG come covariate
Valore p esatto bilaterale

Le analisi mostrano che durante il secondo ciclo di trattamento, le percentuali di responder MG-ADL erano simili a quelle osservate durante il primo ciclo di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Responder MG-ADL e QMG durante il ciclo 2 nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

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

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi.

I dati esplorativi mostrano che, nel caso dei responder MG-ADL sieropositivi ad AChR-Ab, l'insorgenza della risposta è stata osservata entro 2 settimane dall'infusione iniziale in 37/44 (84%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa.

Nello studio in doppio cieco controllato con placebo (ARGX-113-1704), l'intervallo di tempo più breve possibile per l'inizio del ciclo di trattamento successivo è stato di 8 settimane dopo l'infusione iniziale del primo ciclo di trattamento. Nella popolazione complessiva il tempo medio al secondo ciclo di trattamento nel gruppo efgartigimod alfa per via endovenosa è stato di 13 settimane (DS 5,5 settimane) e il tempo mediano è stato di 10 settimane (8-26 settimane) dall'infusione iniziale del primo ciclo di trattamento. Nello studio di estensione in aperto (ARGX-113-1705), l'intervallo di tempo più breve possibile per l'inizio dei cicli di trattamento successivi è stato di 7 settimane.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento, la durata del miglioramento clinico è stata di 5 settimane in 5/44 (11%) pazienti, 6-7 settimane in 14/44 (32%) pazienti, 8-11 settimane in 10/44 (23%) pazienti e almeno 12 settimane in 15/44 (34%) pazienti.

Formulazione sottocutanea

È stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, della durata di 10 settimane (ARGX-113-2001) in pazienti adulti con gMG per valutare la non inferiorità dell'effetto farmacodinamico di efgartigimod alfa per via sottocutanea rispetto a efgartigimod alfa per via

endovenosa. I principali criteri di inclusione ed esclusione erano gli stessi dello studio ARGX-113-1704.

Un totale di 110 pazienti è stato randomizzato a ricevere un ciclo di somministrazioni settimanali per 4 settimane di efgartigimod alfa 1 000 mg per via sottocutanea (n = 55) o di efgartigimod alfa 10 mg/kg per via endovenosa (n = 55). La maggior parte dei pazienti era positiva agli anticorpi contro l'AChR (AChR-Ab): 45 pazienti (82%) nel gruppo trattato con efgartigimod alfa per via sottocutanea e 46 pazienti (84%) nel gruppo trattato con efgartigimod alfa per via endovenosa. Tutti i pazienti erano in terapia con dosi stabili di terapia per la MG prima dello screening, che includevano inibitori di AChE, steroidi o NSIST, in combinazione o in monoterapia.

Le caratteristiche al basale erano simili tra i gruppi di trattamento.

Durante lo studio, oltre l'80% dei pazienti di ciascun gruppo ha ricevuto inibitori dell'AChE, oltre il 60% dei pazienti di ciascun gruppo ha ricevuto steroidi e circa il 40% di ciascun gruppo di trattamento ha ricevuto NSIST, a dosi stabili. All'inizio dello studio, circa il 56% dei pazienti in ciascun gruppo di trattamento non era stato precedentemente esposto a NSIST.

L'endpoint primario era il confronto della riduzione percentuale dei livelli di IgG totali dal basale al giorno 29 tra i gruppi di trattamento nella popolazione complessiva. I risultati nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab dimostrano la non inferiorità di efgartigimod alfa per via sottocutanea rispetto a efgartigimod alfa per via endovenosa (vedere Tabella 4).

Tabella 4. Analisi ANCOVA della variazione percentuale dal basale al giorno 29 del livello di IgG totali nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

Efgartigimod alfa s.c.			**Efgartigimod alfa e.v.**			**Differenza Efgartigimod alfa s.c.- Efgartigimod alfa e.v.**		
N	**Media LS**	**IC 95%**	**N**	**Media LS**	**IC 95%**	**LS della differenza media**	**IC 95%**	**Valore 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 = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; ANCOVA = analisi della covarianza; IC = intervallo di confidenza; s.c. = per via sottocutanea; e.v. = per via endovenosa; LS = minimi quadrati; mITT = set di analisi intent-to-treatment modificato; N = numero di pazienti per gruppo che sono stati inclusi nell'analisi ANCOVA.

Gli endpoint secondari di efficacia sono stati il confronto della percentuale di responder MG-ADL e QMG, come definito nello studio ARGX-113-1704, tra i due gruppi di trattamento. I risultati nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5. Responder MG-ADL e QMG al giorno 29 nella popolazione sieropositiva ad AChR-Ab (set di analisi mITT)

	Efgartigimod alfa s.c. n/N (%)	**Efgartigimod alfa e.v. n/N (%)**	**Differenza efgartigimod alfa s.c.- efgartigimod alfa e.v. (IC 95%)**
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 – 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 – 35,4)

AChR-Ab = anticorpo contro il recettore dell'acetilcolina; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; s.c. = per via sottocutanea; e.v. = per via endovenosa; mITT = intent-to-treat modificato; n = numero di pazienti per i quali è stata riferita l'osservazione; N = numero di pazienti nel set di analisi; IC = intervallo di confidenza.

I dati esplorativi mostrano che l'insorgenza della risposta è stata osservata entro 2 settimane dalla somministrazione iniziale in 28/32 (88%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via sottocutanea e in 27/33 (82%) pazienti trattati con efgartigimod alfa per via endovenosa nei responder MG-ADL sieropositivi ad AChR-Ab.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Vyvgart in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la miastenia gravis (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In base dell'analisi dei dati di PK di popolazione, la biodisponibilità stimata di efgartigimod alfa 1 000 mg per via sottocutanea è del 77%.

La C_{trough} media dopo 4 somministrazioni settimanali di efgartigimod alfa 1 000 mg per via sottocutanea e di efgartigimod alfa 10 mg/kg per via endovenosa è stata rispettivamente di 22,0 µg/mL (37% CV) e 14,9 µg/mL (43% CV). Le $AUC_{0\text{-}168h}$ di efgartigimod alfa dopo la somministrazione di un ciclo di trattamento con 1 000 mg per via sottocutanea e 10 mg/kg per via endovenosa erano comparabili.

Distribuzione

In base all'analisi dei dati di PK di popolazione di soggetti sani e pazienti, il volume di distribuzione è di 18 L.

Biotrasformazione

Ci si aspetta che efgartigimod alfa sia degradato dagli enzimi proteolitici in piccoli peptidi e amminoacidi.

Eliminazione

L'emivita terminale è di 80-120 ore (3-5 giorni). In base all'analisi dei dati di PK di popolazione, la clearance è di 0,128 L/h. Il peso molecolare di efgartigimod alfa è di circa 54 kDa, che è al limite delle molecole che vengono filtrate a livello renale.

Linearità/Non linearità

Il profilo di farmacocinetica di efgartigimod alfa è lineare, indipendente dalla dose o dal tempo, con un accumulo minimo.

Popolazioni speciali

Età, sesso, etnia e peso corporeo
Sulla farmacocinetica di efgartigimod alfa non hanno influito l'età (19-84 anni), né il sesso, l'etnia e il peso corporeo.

Insufficienza renale
Non sono stati condotti appositi studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale.

L'effetto del marker di funzionalità renale velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] come covariata in un'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato una clearance ridotta, con un conseguente aumento limitato dell'esposizione nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m^2). Non si raccomanda un aggiustamento della dose specifico nei pazienti con insufficienza renale lieve.

Esistono dati insufficienti in merito all'impatto dell'insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m^2) e dell'insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m^2) sui parametri di farmacocinetica di efgartigimod alfa.

Insufficienza epatica
Non sono stati condotti appositi studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza epatica.

L'effetto dei marker di funzionalità epatica come covariate in un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato alcun impatto sulla farmacocinetica di efgartigimod alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute.

Negli studi di riproduzione su ratti e conigli, la somministrazione endovenosa di efgartigimod alfa non ha causato effetti avversi su fertilità e gravidanza né ha prodotto effetti teratogeni fino ai livelli di dose corrispondenti a 11 volte (ratti) e 56 volte (conigli) l'esposizione umana a 10 mg/kg sulla base dell'AUC.

Cancerogenicità e genotossicità

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale cancerogeno e genotossico di efgartigimod alfa.

La ialuronidasi si trova nella maggior parte dei tessuti del corpo umano. I dati preclinici relativi alla ialuronidasi umana ricombinante non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute che includono endpoint di farmacologia di sicurezza. Gli studi di tossicità della riproduzione con rHuPH20 hanno rivelato una tossicità embriofetale nei topi ad alta esposizione sistemica, ma non hanno evidenziato un potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-arginina cloridrato
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
L-metionina,
Polisorbato 80 (E433)
Cloruro di sodio
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

I pazienti possono conservare la siringa preriempita non aperta a temperatura ambiente nella confezione originale fino a una temperatura di 30 °C per un singolo periodo di massimo 1 mese dopo la rimozione dal frigorifero o entro la data di scadenza, qualunque evento si verifichi per primo.

Dal punto di vista microbico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 mL di soluzione in una siringa preriempita monouso (di vetro di Tipo I) con un tappo di gomma e un cappuccio della punta di gomma.

Confezione:
1 siringa preriempita.
4 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vyvgart si presenta come soluzione pronta all'uso in siringa preriempita. Il medicinale non deve essere diluito.

Ispezionare visivamente che il contenuto della siringa preriempita abbia un colore giallognolo, da limpido a opalescente, e sia privo di materia particolata. Se si osservano particelle visibili, la siringa preriempita non deve essere usata.

Dopo aver tolto la siringa preriempita dal frigorifero, attendere almeno 30 minuti prima di effettuare l'iniezione per permettere alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente (vedere paragrafo 4.2). Dopo la preparazione dell'iniezione, somministrarla immediatamente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Regno Unito

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
efgartigimod alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

400 mg/20 mL
Ciascun flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di efgartigimod alfa

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio diidrogeno fosfato monoidrato; disodio idrogeno fosfato anidro; cloruro di sodio; arginina cloridrato; polisorbato 80; acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1674/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vyvgart 20 mg/mL concentrato sterile
efgartigimod alfa
Per uso endovenoso dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

400 mg/20 mL

6. ALTRO

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Non agitare.

Conservare nella confezione originale.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile
efgartigimod alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 1 000 mg/5,6 mL di efgartigimod alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ialuronidasi umana ricombinante, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 20, cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1674/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

vyvgart 1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vyvgart 1 000 mg iniettabile
efgartigimod alfa
Per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5,6 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

efgartigimod alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene 1 000 mg di efgartigimod alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: ialuronidasi umana ricombinante, L-arginina cloridrato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

soluzione iniettabile
1 siringa preriempita
4 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1674/003 1 siringa preriempita
EU/1/22/1674/004 4 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

vyvgart 1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

TESTO SUL FONDO DEL VASSOIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
efgartigimod alfa

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

argenx (come logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Per informazioni sulla conservazione, vedere il foglio illustrativo.
Non agitare.
Solo monouso

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Vyvgart 1 000 mg iniettabile
efgartigimod alfa
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vyvgart 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
efgartigimod alfa

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vyvgart e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vyvgart
3. Come usare Vyvgart
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vyvgart
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vyvgart e a cosa serve

Cos'è Vyvgart
Vyvgart contiene il principio attivo efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa si lega a una proteina nel corpo che si chiama recettore neonatale Fc (FcRn) e la blocca. Bloccando FcRn, efgartigimod alfa riduce il livello di autoanticorpi IgG, che sono proteine del sistema immunitario che attaccano per errore alcune parti del corpo di una persona.

A cosa serve Vyvgart
Vyvgart viene usato insieme alla terapia standard nel trattamento degli adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG), una malattia autoimmune che causa debolezza muscolare. La miastenia gravis generalizzata può interessare più gruppi muscolari in tutto il corpo. La malattia può causare anche fiato corto, stanchezza estrema e difficoltà di deglutizione.

Nei pazienti con miastenia gravis generalizzata, gli autoanticorpi IgG attaccano e danneggiano alcune proteine sui nervi chiamate recettori dell'acetilcolina. A causa di questo danno, i nervi non riescono a far contrarre i muscoli con la consueta efficacia, determinando debolezza muscolare e difficoltà di movimento. Legandosi alla proteina FcRn e riducendo i livelli degli autoanticorpi, Vyvgart può migliorare la capacità dei muscoli di contrarsi e ridurre i sintomi della malattia e il loro impatto sulle attività quotidiane.

2. Cosa deve sapere prima di usare Vyvgart

Non usi Vyvgart
- se è allergico a efgartigimod alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Vyvgart.

Classe V secondo la MGFA
Il medico potrebbe non prescriverle questo medicinale se lei viene sottoposto a ventilazione a causa di debolezza muscolare da gMG (crisi miastenica).

Infezioni
Il trattamento con Vyvgart può ridurre la resistenza naturale alle infezioni. Pertanto, prima di iniziare a usare Vyvgart, informi il medico se ha delle infezioni.

Reazioni all'infusione e reazioni allergiche
Vyvgart contiene una proteina che può causare reazioni quali rash o prurito in alcune persone. Vyvgart può causare una reazione anafilattica (una grave reazione allergica). Se compaiono reazioni allergiche come gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rendono difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea durante o dopo l'infusione, informi immediatamente il medico.
Lei sarà monitorato per eventuali segni di reazione all'infusione o di reazione allergica durante e per 1 ora dopo il trattamento.

Immunizzazioni (vaccinazioni)
Informi il medico se ha ricevuto un vaccino nelle ultime 4 settimane, oppure se deve ricevere una vaccinazione a breve.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 18 anni in quanto la sicurezza e l'efficacia di Vyvgart non sono state stabilite in questa popolazione.

Anziani
Non sono necessarie precauzioni speciali per il trattamento di pazienti di età superiore a 65 anni.

Altri medicinali e Vyvgart
Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che Vyvgart abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Vyvgart contiene sodio
Questo medicinale contiene 67,2 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale al 3,4% dell'apporto massimo giornaliero di sodio raccomandato per un adulto. Questo medicinale sarà ulteriormente preparato per la somministrazione con una soluzione contenente sodio. Questo deve essere tenuto in considerazione in rapporto all'assunzione totale giornaliera di sodio da qualsiasi fonte da parte del paziente.

Vyvgart contiene polisorbato
Questo medicinale contiene 4,1 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,2 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Vyvgart

Il trattamento le sarà somministrato dal medico o altro operatore sanitario. L'operatore sanitario diluirà per prima cosa il prodotto. La diluizione sarà somministrata da una sacca di infusione attraverso un tubo direttamente in una vena nell'arco di 1 ora.

Che dose di Vyvgart riceverà e con quale frequenza
La dose che riceverà dipenderà dal suo peso corporeo e sarà somministrata in cicli di un'infusione a settimana per 4 settimane. Il medico stabilirà quando saranno necessari ulteriori cicli di trattamento. Alla fine di questo documento sono riportate le istruzioni per l'operatore sanitario riguardanti l'uso corretto di questo medicinale.

Se riceve più Vyvgart di quanto deve
Se sospetta che le sia stata somministrata accidentalmente una dose di Vyvgart superiore a quella prescritta, consulti il medico.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di Vyvgart
Se dimentica un appuntamento, consulti immediatamente il medico e faccia riferimento al paragrafo successivo "Se interrompe il trattamento con Vyvgart".

Se interrompe il trattamento con Vyvgart
La sospensione o l'interruzione del trattamento con Vyvgart può causare la ricomparsa dei sintomi di miastenia gravis generalizzata. Consulti il medico prima di interrompere il trattamento con Vyvgart. Il medico discuterà con lei dei possibili effetti indesiderati e rischi. Il medico inoltre vorrà tenerla sotto stretto controllo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Prima del trattamento, il medico discuterà con lei dei possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e benefici di Vyvgart.

Informi immediatamente il medico se nota:
segni di grave reazione allergica (reazione anafilattica) come gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea durante o dopo l'infusione.
Per qualsiasi dubbio in merito agli effetti indesiderati elencati di seguito, chieda chiarimenti al medico.

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- infezioni di naso e gola (delle vie respiratorie superiori)

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- dolore o sensazione di bruciore durante la minzione, che può essere un segno di infezione del tratto urinario
- infiammazione delle vie respiratorie nei polmoni (bronchite)
- dolore muscolare (mialgia)
- mal di testa durante o dopo la somministrazione di Vyvgart
- nausea.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Reazioni allergiche durante o dopo l'infusione:
  - gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro
  - pallore, polso debole e accelerato o sensazione di perdita di coscienza
  - improvvisa comparsa di eruzione cutanea, prurito o orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vyvgart

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili e/o se il colore del liquido nel flaconcino presenta un'alterazione.

Il prodotto deve essere usato subito dopo la diluizione e l'infusione (flebo) deve essere completata entro 4 ore dalla diluizione. Attendere che il medicinale diluito raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. L'infusione deve essere completata entro 4 ore dalla rimozione dal frigorifero.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vyvgart
Il principio attivo è efgartigimod alfa.
- Ciascun flaconcino da 20 mL contiene 400 mg di efgartigimod alfa (20 mg/mL).

Gli altri componenti sono:
- sodio diidrogeno fosfato monoidrato
- disodio idrogeno fosfato anidro
- cloruro di sodio
- arginina cloridrato
- polisorbato 80 (E433)
- acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Vyvgart e contenuto della confezione
Vyvgart si presenta come concentrato sterile per infusione endovenosa (e.v.) (20 mL in un flaconcino – confezione da 1 flaconcino).
Vyvgart è un liquido. È incolore o leggermente giallo, limpido o quasi limpido.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

Produttore
Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

Deutschland
argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfolu@argenx.com

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

Malta
argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Nederland
argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Norge
argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfono@argenx.com

Österreich
argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

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

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

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

Ísland
argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

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

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

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

România
argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija
argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso per gli operatori sanitari che manipolano Vyvgart

1. Come viene fornito Vyvgart?

Ciascun flaconcino contiene 400 mg di efgartigimod alfa a una concentrazione di 20 mg/mL, da diluire in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

2. Prima della somministrazione

La ricostituzione e la diluizione devono essere eseguite in conformità alle norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

Vyvgart deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato mediante tecnica asettica.

Usando la formula nella tabella in basso, calcolare quanto segue:

- La dose di Vyvgart necessaria in base al peso corporeo del paziente alla dose raccomandata di 10 mg/kg. Per i pazienti che pesano più di 120 kg, calcolare la dose considerando un peso corporeo di 120 kg. La dose totale massima per infusione è 1 200 mg. Ciascun flaconcino contiene 400 mg di efgartigimod alfa a una concentrazione di 20 mg/mL.
- Il numero di flaconcini necessari.
- Il volume della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Il volume totale di medicinale diluito è 125 mL.

Tabella 1. Formula

Passaggio 1 – Calcolare la dose (mg)	10 mg/kg x peso (kg)
Passaggio 2 – Calcolare il volume di concentrato (mL)	dose (mg) ÷ 20 mg/mL
Passaggio 3 – Calcolare il numero di flaconcini	volume di concentrato (mL) ÷ 20 mL
Passaggio 4 – Calcolare il volume della soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) (mL)	125 mL – volume di concentrato (mL)

3. Preparazione e somministrazione

- Non somministrare Vyvgart come iniezione rapida o iniezione endovenosa in bolo.
- Vyvgart deve essere somministrato esclusivamente per infusione endovenosa come descritto di seguito.

Preparazione

- Ispezionare visivamente che il contenuto del flaconcino sia da limpido a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo, e privo di materia particolata. Se si osservano particelle visibili e/o se il colore del liquido nel flaconcino presenta un'alterazione, il flaconcino deve essere gettato. Non agitare i flaconcini.
- Usando una tecnica asettica per l'intera preparazione della soluzione diluita:
  - Prelevare lentamente la quantità necessaria di Vyvgart dal numero appropriato di flaconcini con una siringa e un ago sterili. Gettare i flaconcini parzialmente usati o vuoti.
  - Trasferire la dose calcolata del prodotto in una sacca di infusione.
  - Diluire il prodotto prelevato aggiungendo la quantità calcolata di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per ottenere un volume totale di 125 mL.

- Capovolgere con delicatezza la sacca di infusione contenente il prodotto diluito **senza agitare** per garantire una miscelazione accurata di prodotto e diluente.

- La soluzione di efgartigimod alfa diluita in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) può essere somministrata usando sacche di polietilene (PE), polivinilcloruro (PVC), etilene vinil acetato (EVA) e copolimero di etilene/polipropilene (sacche poliolefiniche), nonché con linee per infusione di PE, PVC e poliuretano/polipropilene, insieme con filtri di poliuretano (PUR) o PVC, con membrana del filtro di polietersulfone (PES) o polivinilidenfluoruro (PVDF).

Somministrazione

- Vyvgart deve essere somministrato mediante infusione endovenosa da un operatore sanitario. Non somministrare come iniezione rapida o iniezione endovenosa in bolo.
- Ispezionare visivamente la soluzione per escludere la presenza di materia particolata prima della somministrazione.
- Infondere i 125 mL totali di medicinale diluito nell'arco di 1 ora usando un filtro da 0,2 µm. Somministrare l'intera quantità di soluzione. Dopo la somministrazione del prodotto, la linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Somministrare subito dopo la diluizione e completare l'infusione della soluzione diluita entro 4 ore dalla diluizione.
- È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo per 24 ore a 2 °C - 8 °C. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda i rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'utilizzo sono responsabilità dell'utilizzatore. Non congelare. Attendere che il medicinale diluito raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione. Completare l'infusione entro 4 ore dalla rimozione dal frigorifero. Il medicinale diluito deve essere riscaldato esclusivamente a temperatura ambiente.
- Qualora dovessero manifestarsi reazioni all'infusione, l'infusione deve essere somministrata a velocità inferiore, interrotta o sospesa.
- Non iniettare nei port laterali di infusione altri medicinali né mescolarli con Vyvgart.

4. Istruzioni speciali di manipolazione e conservazione

Conservare i flaconcini in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino al momento dell'utilizzo. Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.".
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile
efgartigimod alfa

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vyvgart e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vyvgart
3. Come usare Vyvgart
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vyvgart
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vyvgart e a cosa serve

Cos'è Vyvgart
Vyvgart contiene il principio attivo efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa si lega a una proteina nel corpo che si chiama recettore neonatale Fc (FcRn) e la blocca. Bloccando FcRn, efgartigimod alfa riduce il livello di autoanticorpi immunoglobuline G (IgG), che sono proteine del sistema immunitario che attaccano per errore alcune parti del corpo di una persona.

A cosa serve Vyvgart
Vyvgart viene usato insieme alla terapia standard nel trattamento degli adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG), una malattia autoimmune che causa debolezza muscolare. La miastenia gravis generalizzata può interessare più gruppi muscolari in tutto il corpo. La malattia può causare anche fiato corto, stanchezza estrema e difficoltà di deglutizione.

Nei pazienti con miastenia gravis generalizzata, gli autoanticorpi IgG attaccano e danneggiano alcune proteine sui nervi chiamate recettori dell'acetilcolina. A causa di questo danno, i nervi non riescono a far contrarre i muscoli con la consueta efficacia, determinando debolezza muscolare e difficoltà di movimento. Legandosi alla proteina FcRn e riducendo i livelli degli autoanticorpi, Vyvgart può migliorare la capacità dei muscoli di contrarsi e ridurre i sintomi della malattia e il loro impatto sulle attività quotidiane.

Vyvgart contiene polisorbato
Questo medicinale contiene 2,7 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,4 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

2. Cosa deve sapere prima di usare Vyvgart

Non usi Vyvgart
- se è allergico a efgartigimod alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Vyvgart.

Classe V secondo la MGFA
Il medico potrebbe non prescriverle questo medicinale se lei viene sottoposto a ventilazione a causa di debolezza muscolare da gMG (crisi miastenica).

Infezioni
Il trattamento con Vyvgart può ridurre la resistenza naturale alle infezioni. Pertanto, prima di iniziare a usare Vyvgart, informi il medico se ha delle infezioni.

Reazioni all'iniezione e reazioni allergiche
Vyvgart contiene una proteina che può causare reazioni quali rash o prurito in alcune persone. Vyvgart può causare una reazione anafilattica (una grave reazione allergica). Se compaiono reazioni allergiche come gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rendono difficile deglutire, respirare, mancanza di respiro, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea durante o dopo l'iniezione, informi immediatamente il medico.

Immunizzazioni (vaccinazioni)
Informi il medico se ha ricevuto un vaccino nelle ultime 4 settimane, oppure se deve ricevere una vaccinazione a breve.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 18 anni in quanto la sicurezza e l'efficacia di Vyvgart non sono state stabilite in questa popolazione.

Anziani
Non sono necessarie precauzioni speciali per il trattamento di pazienti di età superiore a 65 anni.

Altri medicinali e Vyvgart
Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che Vyvgart abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Vyvgart contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Vyvgart

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Che dose di Vyvgart riceverà e con quale frequenza
La dose raccomandata è di 1 000 mg somministrata in cicli di una iniezione a settimana per 4 settimane. Il medico stabilirà quando saranno necessari ulteriori cicli di trattamento.

Se è già in trattamento con Vyvgart per via endovenosa e desidera passare a Vyvgart per via sottocutanea, deve ricevere l'iniezione sottocutanea al posto dell'infusione endovenosa all'inizio del ciclo di trattamento successivo.

Iniezione di Vyvgart
Vyvgart viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*). Lei e il medico dovete decidere se, dopo un'adeguata formazione, lei o la persona che la assiste può iniettare Vyvgart.
La prima autoiniezione deve essere effettuata in presenza dell'operatore sanitario. È importante non provare a iniettare Vyvgart prima di essere stati formati da un operatore sanitario.

Se lei o la persona che la assiste inietta Vyvgart, deve leggere attentamente e seguire le Istruzioni per la somministrazione riportate alla fine di questo foglio (vedere **"Istruzioni importanti per l'uso"**).
Per qualsiasi domanda sull'autosomministrazione di un'iniezione, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se usa più Vyvgart di quanto deve
Poiché Vyvgart viene somministrato in un flaconcino monouso, è improbabile che ne riceva una quantità eccessiva. Tuttavia, se è preoccupato, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se salta una dose o dimentica un appuntamento per la somministrazione di Vyvgart
Tenga traccia della dose successiva. È importante utilizzare Vyvgart esattamente come prescritto dal medico.
- Se salta una dose entro tre giorni dalla data prevista, deve assumerla non appena si ricorda e quindi seguire lo schema di dosaggio originale.
- Se salta una dose per più di tre giorni, chieda al medico quando prendere la dose successiva.
- Se dimentica un appuntamento, consulti immediatamente il medico.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Vyvgart
La sospensione o l'interruzione del trattamento con Vyvgart può causare la ricomparsa dei sintomi di miastenia gravis generalizzata. Consulti il medico prima di interrompere il trattamento con Vyvgart.
Il medico discuterà con lei dei possibili effetti indesiderati e rischi. Il medico inoltre vorrà tenerla sotto stretto controllo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Prima del trattamento, il medico discuterà con lei dei possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e benefici di Vyvgart.

Informi immediatamente il medico se nota:
segni di grave reazione allergica (reazione anafilattica) come gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea durante o dopo l'iniezione.

Per qualsiasi dubbio in merito agli effetti indesiderati elencati di seguito, chieda chiarimenti al medico.

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- infezioni di naso e gola (delle vie respiratorie superiori)
- reazioni nel punto in cui è stata effettuata l'iniezione, che possono includere arrossamento, prurito e dolore. Queste reazioni in sede di iniezione sono di solito da lievi a moderate e si manifestano di solito entro un giorno dall'iniezione.

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- dolore o sensazione di bruciore durante la minzione, che può essere un segno di infezione del tratto urinario
- infiammazione delle vie respiratorie nei polmoni (bronchite)
- dolore muscolare (mialgia)
- nausea.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:
  - gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro
  - pallore, polso debole e accelerato o sensazione di perdita di coscienza
  - improvvisa comparsa di eruzione cutanea, prurito o orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vyvgart

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.
Se necessario, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un massimo di 3 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 3 giorni.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vyvgart
- Il principio attivo è efgartigimod alfa. Ciascun flaconcino contiene 1 000 mg di efgartigimod alfa in 5,6 mL. Ogni mL contiene 180 mg di efgartigimod alfa.
- Gli altri componenti sono: ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 20 (E432), cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il paragrafo 2 "Vyvgart contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Vyvgart e contenuto della confezione
Vyvgart è una soluzione pronta all'uso, leggermente gialla, da limpida a leggermente torbida, fornita come soluzione per iniezione sottocutanea.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

Deutschland
argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfolu@argenx.com

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

Malta
argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Nederland
argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Norge
argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfono@argenx.com

Österreich
argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

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

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

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

Ísland
argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

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

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

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

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

România
argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija
argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni importanti per l'uso
Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile
efgartigimod alfa
Uso sottocutaneo

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Si accerti di leggere e comprendere queste Istruzioni per l'uso prima di iniettare Vyvgart.
Se lei o la persona che la assiste intende somministrare Vyvgart, riceverà una formazione su come iniettare Vyvgart da parte del suo operatore sanitario. L'operatore sanitario deve mostrare a lei o alla persona che la assiste come preparare e iniettare correttamente Vyvgart prima di usare il medicinale per la prima volta. Si ritiene necessaria una dimostrazione della corretta autosomministrazione sotto la supervisione di un operatore sanitario. È importante che lei non provi a iniettare il medicinale finché non avrà ricevuto una formazione adeguata e lei o la persona che la assiste non sarà sicuro/a di aver capito come usare Vyvgart. Se ha dubbi, si rivolga all'operatore sanitario.

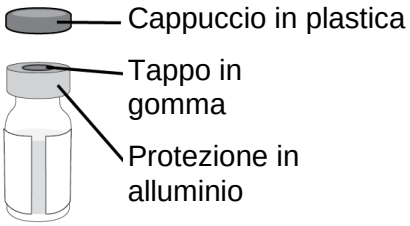
Informazioni importanti che deve conoscere prima di iniettare Vyvgart per via sottocutanea

- **Solo per uso sottocutaneo.**
- Il flaconcino è esclusivamente monouso. **Non** conservare i flaconcini, anche se non sono vuoti.
- **Non** utilizzare flaconcini che presentano opacità insolite o particelle visibili. Il medicinale deve avere un aspetto leggermente giallo, da limpido a leggermente torbido.
- **Non** agitare il flaconcino durante la manipolazione.
- **Non** utilizzare flaconcini danneggiati o privi di cappuccio protettivo. Segnalare e restituire alla farmacia eventuali flaconcini danneggiati o privi di cappuccio.

Conservazione di Vyvgart

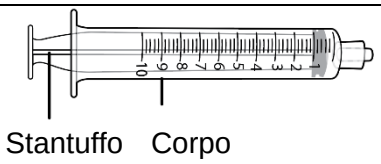
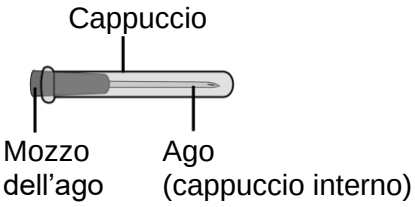
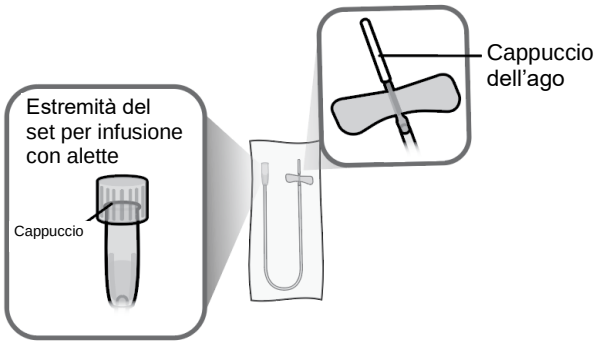
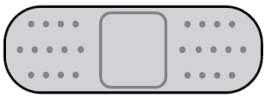
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- **Non** congelare.
- Se necessario, i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un massimo di 3 giorni. Dopo la conservazione a temperatura ambiente, i flaconcini chiusi possono essere rimessi in frigorifero. Il tempo totale di conservazione fuori dal frigorifero e a temperatura ambiente non deve superare i 3 giorni.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Contenuto della confezione

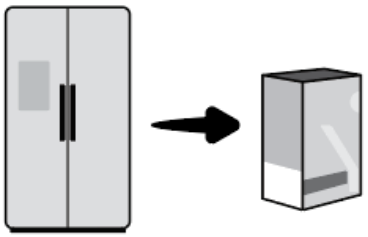
1 flaconcino contenente Vyvgart	
Foglio illustrativo di Vyvgart e istruzioni per l'uso	

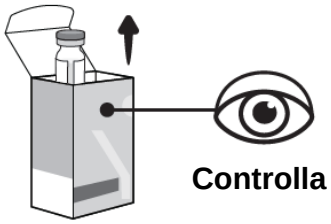
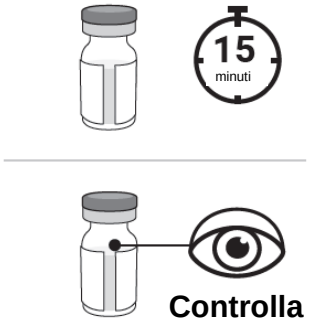
Forniture aggiuntive non incluse

Conservare le forniture aggiuntive a temperatura ambiente in un luogo asciutto

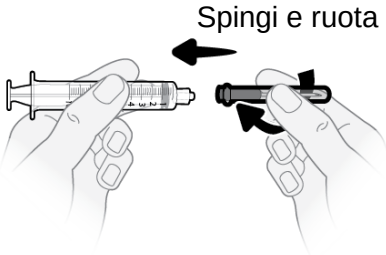
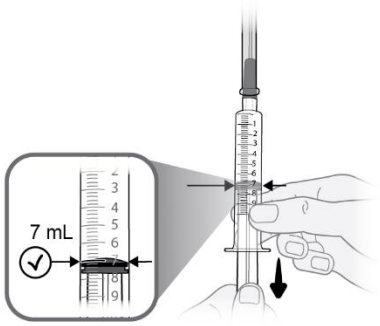
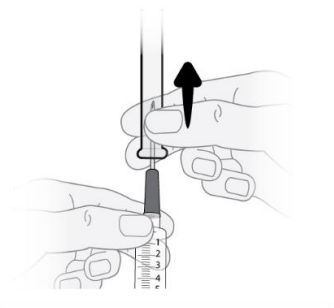
Tamponi imbevuti di alcol	
Siringa da 10 mL	
Ago di trasferimento calibro 18, lunghezza ≥ 38 mm	
Set per infusione con alette calibro 25, tubo da 30 cm, volume di priming massimo di 0,4 mL	
Garza sterile	
Cerotto adesivo	
Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti	

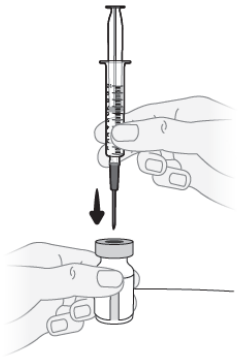
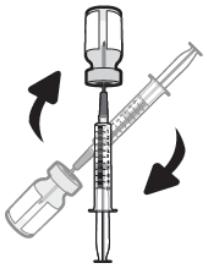
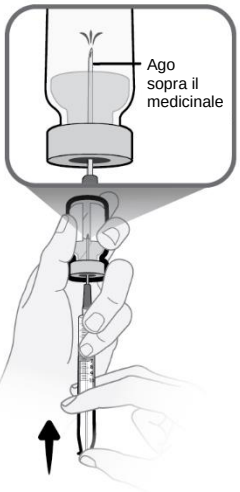
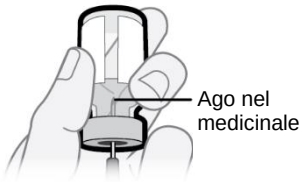
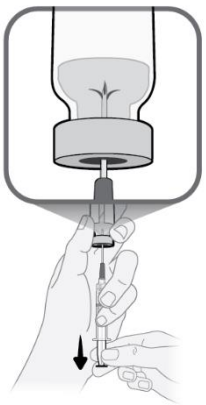
Preparazione delle forniture

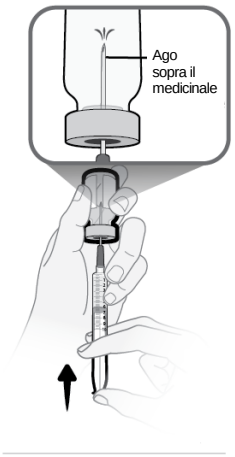
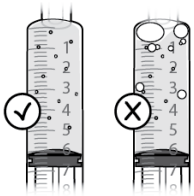
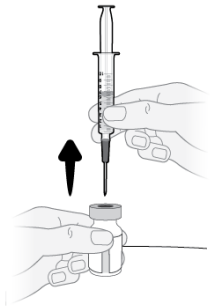
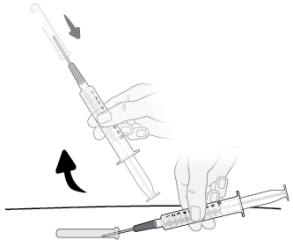
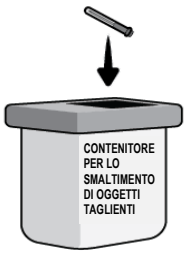
Passaggio 1 Rimuovere la confezione di flaconcini dal frigorifero.	

Passaggio 2 Rimuovere il flaconcino dalla confezione e controllare che: • il flaconcino non sia incrinato, rotto, senza il cappuccio protettivo o mostri segni di danneggiamento. • la data di scadenza non sia stata superata. Se una qualsiasi delle condizioni di cui sopra non è soddisfatta, **non** procedere con l'iniezione e segnalare questa informazione alla farmacia.	
Passaggio 3 Attendere almeno 15 minuti affinché il flaconcino si riscaldi naturalmente a temperatura ambiente. Controllare se il medicinale nel flaconcino è leggermente giallo, da limpido a leggermente torbido e non presenta particelle visibili. • **Non** tentare di riscaldare il flaconcino in alcun modo se non lasciandolo a temperatura ambiente. • **Non** agitare il flaconcino.	
Passaggio 4 Raccogliere tutte le forniture aggiuntive seguenti: • 2 tamponi imbevuti di alcol • 1 siringa da 10 mL • 1 ago di trasferimento calibro 18 • 1 set di infusione con alette calibro 25 x 30 cm • 1 garza sterile • 1 cerotto adesivo • 1 contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti (vedere Passaggio 28)	
Passaggio 5 **5a.** Pulire l'area di lavoro. **5b.** Lavarsi le mani con il sapone e asciugarle accuratamente.	5a) 5b)

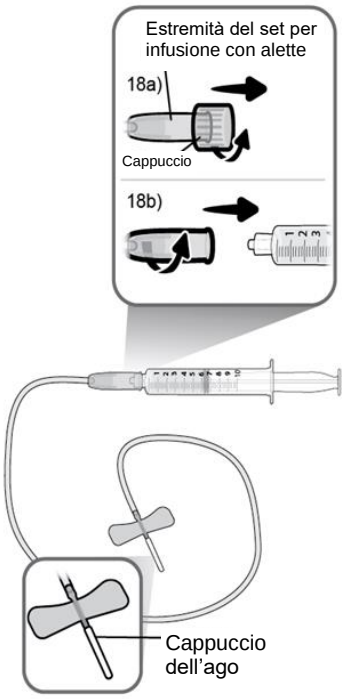
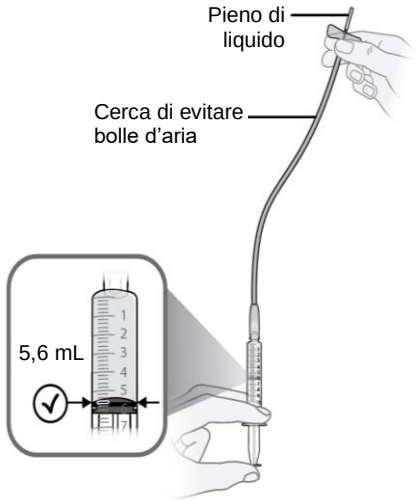
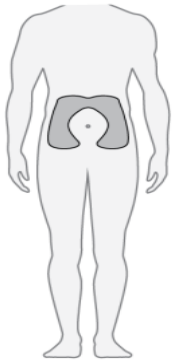
Preparazione della siringa

Passaggio 6 Rimuovere il cappuccio protettivo a strappo in plastica dal flaconcino. La protezione in alluminio dovrebbe rimanere in sede.	
Passaggio 7 Pulire il tappo in gomma con un nuovo tampone imbevuto di alcol. Lasciare asciugare all'aria naturalmente per almeno 30 secondi. **Non** soffiare sul tappo in gomma.	
Passaggio 8 Rimuovere la siringa e l'ago di trasferimento dalla confezione. Spingere l'ago di trasferimento sulla siringa e ruotarlo in senso orario finché non è saldamente collegato alla siringa. **Non** toccare la punta della siringa o la parte inferiore dell'ago per evitare germi e rischio di infezioni.	
Passaggio 9 Tirare indietro lentamente lo stantuffo e aspirare aria nella siringa fino a 7 mL.	
Passaggio 10 **10a.** Tenere la siringa a livello del mozzo dell'ago, dove la siringa è collegata all'ago. **10b.** Afferrare il cappuccio dell'ago di trasferimento e toglierlo con cautela, lontano dal corpo. **10c.** Posizionare il cappuccio dell'ago di trasferimento su una superficie pulita e piana. • **Non** gettare il cappuccio. Sarà necessario richiudere e rimuovere l'ago di trasferimento dopo l'uso. Mantenere l'ago sterile: • **Non** toccare l'ago o la punta dell'ago. • **Non** posizionarlo su una superficie dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.	10b)  10c)

Passaggio 11 Tenere il flaconcino in posizione verticale su una superficie piana e inserire l'ago di trasferimento attraverso il centro del tappo in gomma disinfettato. **Non** forare il tappo in gomma del flaconcino più di una volta per evitare perdite.	
Passaggio 12 Capovolgere il flaconcino mantenendo al suo interno l'ago di trasferimento.	
Passaggio 13 **13a.** Assicurarsi che l'ago di trasferimento nel flaconcino sia rivolto verso l'alto con la punta dell'ago sopra la soluzione medicinale. **13b.** Spingere delicatamente lo stantuffo per iniettare tutta l'aria dalla siringa nello spazio vuoto sopra la soluzione medicinale nel flaconcino. **13c.** Tenere il dito premuto sullo stantuffo della siringa. **Non** iniettare aria nella soluzione medicinale poiché ciò potrebbe creare bolle d'aria o schiuma.	
Passaggio 14 Riempire la siringa come segue: **14a.** Tenere il dito premuto sullo stantuffo della siringa e far scorrere la punta dell'ago di trasferimento nella soluzione medicinale nel collo del flaconcino (vicino al cappuccio del flaconcino) in modo che la punta dell'ago rimanga completamente ricoperta dalla soluzione. **14b.** Tirare indietro lentamente lo stantuffo, mantenendo la punta dell'ago di trasferimento nella soluzione per evitare bolle d'aria e schiuma all'interno della siringa. **Riempire la siringa con l'intero contenuto del flaconcino.**	14a)  14b) 

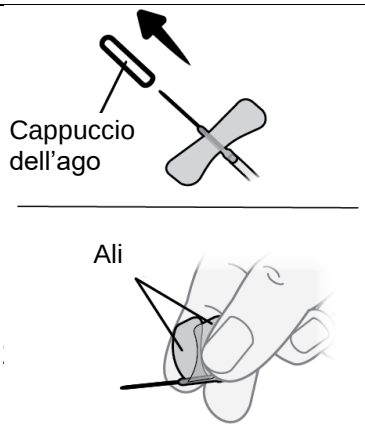
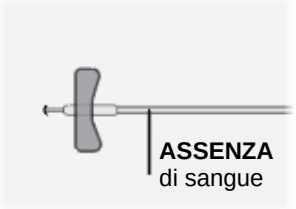
Passaggio 15 Eliminare eventuali bolle d'aria grandi. **15a.** Tenere l'ago di trasferimento nel flaconcino e controllare che non siano presenti bolle d'aria grandi nella siringa. **15b.** Rimuovere eventuali bolle d'aria grandi picchiettando delicatamente con le dita sul corpo della siringa finché le bolle d'aria non salgono verso la parte superiore della siringa. **15c.** Spostare la punta dell'ago di trasferimento sopra la soluzione medicinale e spingere lentamente lo stantuffo verso l'alto per espellere le bolle d'aria dalla siringa. **15d.** Per rimuovere l'eventuale soluzione medicinale residua dal flaconcino, spostare nuovamente la punta dell'ago di trasferimento nella soluzione e tirare lentamente indietro lo stantuffo fino a quando il contenuto del flaconcino non sarà interamente nella siringa. **15e.** Ripetere i passaggi precedenti fino a eliminare le bolle d'aria più grandi. Se non è possibile rimuovere tutto il liquido dal flaconcino, portare il flaconcino in posizione verticale per raggiungere la quantità rimanente.	15c)  15e) 
Passaggio 16 **16a.** Portare il flaconcino in posizione verticale e rimuovere la siringa e l'ago di trasferimento dal flaconcino. **16b.** Aiutandosi con una mano, far scorrere l'ago di trasferimento nel cappuccio e spingere verso l'alto per coprire l'ago. **16c.** Dopo aver coperto l'ago di trasferimento, ruotare il cappuccio dell'ago di trasferimento sulla siringa per fissarlo completamente.	16a)  16b)  16c)
Passaggio 17 **17a.** Tirare delicatamente e ruotare l'ago di trasferimento in senso antiorario per rimuoverlo dalla siringa. **17b.** Gettare (smaltire) l'ago di trasferimento nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.	17a) 17b) 

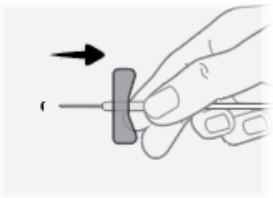
Preparazione per l'iniezione di Vyvgart

Passaggio 18 **18a.** Rimuovere il cappuccio dall'estremità del set per infusione con alette. **18b.** Spingere e ruotare delicatamente in senso orario l'estremità del set per infusione con alette sulla siringa fino a quando non è saldamente collegata. La configurazione finale della siringa dovrà corrispondere alla figura a destra. • **Non** toccare la punta della siringa. • **Non** rimuovere il cappuccio dell'ago.	
Passaggio 19 **19a.** Riempire il tubo del set per infusione con alette premendo delicatamente lo stantuffo della siringa fino a quando non si trova in corrispondenza della tacca di 5,6 mL. Si dovrebbe vedere del liquido all'estremità dell'ago. **19b.** Posizionare la siringa e il set per infusione con alette collegato su una superficie piana e pulita. **Non** eliminare la soluzione medicinale in eccesso espulsa dal set per infusione durante il riempimento del tubo.	
Passaggio 20 Scegliere una sede di iniezione • sull'addome (zona della pancia) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico Scegliere una sede di iniezione diversa a ogni iniezione (ruotare la sede) per ridurre il disagio. Nota: **Non** iniettare in aree in cui la pelle è arrossata, livida, delicata, dura o in aree in cui sono presenti nei o cicatrici.	

Passaggio 21 Disinfettare la sede di iniezione con un nuovo tampone imbevuto di alcol. Utilizzare un movimento circolare e pulire dall'interno verso l'esterno. Lasciare asciugare la sede all'aria per almeno 30 secondi. **Non** toccare la sede di iniezione dopo la disinfezione.	

Iniezione di Vyvgart

Passaggio 22 **22a.** Rimuovere attentamente il cappuccio dell'ago dal set per infusione con alette. **22b.** Piegare le alette del set per infusione verso l'alto e tenerle tra il pollice e l'indice, con l'ago sotto di esse. Nota: Per evitare infezioni, assicurarsi che l'ago non venga a contatto con nulla prima dell'inserimento nella pelle.	
Passaggio 23 Con la mano libera, pizzicare una piega della pelle intorno alla sede di iniezione disinfettata e sollevarla verso l'alto. Afferrare una quantità di pelle sufficiente a creare una "tenda" in cui inserire l'ago. **Non** tenere la pelle troppo tesa per evitare lividi.	
Passaggio 24 Inserire l'ago al centro dell'area di pelle pizzicata con un angolo di circa 45 gradi. Nota: L'ago deve inserirsi senza problemi nella pelle. Se si avverte una certa resistenza, si può tirare leggermente indietro l'ago.	
Passaggio 25 Controllare il set per infusione. Assicurarsi che non vi sia sangue. Importante: Se si nota la presenza di sangue, tirare leggermente indietro l'ago senza rimuoverlo dalla pelle.	

Passaggio 26 Iniettare spingendo lo stantuffo della siringa con una pressione costante fino a quando non rimane più alcun medicinale nella siringa. Questo corrisponde all'iniezione della dose raccomandata di 5,6 mL. L'iniezione richiede solitamente dai 30 ai 90 secondi. Nota: • Se si avverte disagio, oppure se parte del medicinale ritorna nel tubo di infusione, è possibile iniettare più lentamente. • Nel tubo di infusione rimarrà del liquido che non viene iniettato. Questo è del tutto normale e il medicinale rimanente può essere eliminato.	
Passaggio 27 **27a.** Dopo che tutta la soluzione è stata iniettata, rimuovere l'ago dalla pelle. **27b.** Coprire la sede di iniezione con una medicazione sterile, come un cerotto adesivo. Nota: Se dopo aver rimosso l'ago è presente una piccola goccia di sangue, **non** preoccuparsi. Questo può accadere se l'ago graffia la pelle durante la rimozione. Tamponare il sangue con un pezzo di garza sterile ed esercitare una leggera pressione. Non dovrebbero verificarsi ulteriori sanguinamenti. Applicare una medicazione sterile per coprire la sede.	

Smaltimento di Vyvgart

Passaggio 28 Gettare (smaltire) il set per infusione con alette (con ago e siringa collegati) e il flaconcino nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti. Se **non** si dispone di un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti, è possibile utilizzare un contenitore domestico se questo è: • realizzato in plastica resistente; • richiudibile con un coperchio ermetico e resistente alle forature, senza che gli oggetti taglienti fuoriescano; • eretto e stabile; • resistente alle perdite; • opportunamente etichettato con l'avvertenza che all'interno del contenitore sono presenti rifiuti pericolosi. Smaltire il contenitore pieno secondo le istruzioni dell'operatore sanitario o del farmacista. Nota: Tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.	

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
efgartigimod alfa

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Vyvgart e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Vyvgart
3. Come usare Vyvgart
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Vyvgart
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Vyvgart e a cosa serve

Cos'è Vyvgart
Vyvgart contiene il principio attivo efgartigimod alfa. Efgartigimod alfa si lega a una proteina nel corpo che si chiama recettore neonatale Fc (FcRn) e la blocca. Bloccando FcRn, efgartigimod alfa riduce il livello di autoanticorpi immunoglobuline G (IgG), che sono proteine del sistema immunitario che attaccano per errore alcune parti del corpo di una persona.

A cosa serve Vyvgart
Vyvgart viene usato insieme alla terapia standard nel trattamento degli adulti con miastenia gravis generalizzata (gMG), una malattia autoimmune che causa debolezza muscolare. La miastenia gravis generalizzata può interessare più gruppi muscolari in tutto il corpo. La malattia può causare anche fiato corto, stanchezza estrema e difficoltà di deglutizione.

Nei pazienti con miastenia gravis generalizzata, gli autoanticorpi IgG attaccano e danneggiano alcune proteine sui nervi chiamate recettori dell'acetilcolina. A causa di questo danno, i nervi non riescono a far contrarre i muscoli con la consueta efficacia, determinando debolezza muscolare e difficoltà di movimento. Legandosi alla proteina FcRn e riducendo i livelli degli autoanticorpi, Vyvgart può migliorare la capacità dei muscoli di contrarsi e ridurre i sintomi della malattia e il loro impatto sulle attività quotidiane.

2. Cosa deve sapere prima di usare Vyvgart

Non usi Vyvgart
- se è allergico a efgartigimod alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di usare Vyvgart.

Classe V secondo la MGFA
Il medico potrebbe non prescriverle questo medicinale se lei viene sottoposto a ventilazione a causa di debolezza muscolare da gMG (crisi miastenica).

Infezioni
Il trattamento con Vyvgart può ridurre la resistenza naturale alle infezioni. Pertanto, prima di iniziare a usare Vyvgart, informi il medico se ha delle infezioni.

Reazioni all'iniezione e reazioni allergiche
Vyvgart contiene una proteina che può causare reazioni quali rash o prurito in alcune persone. Vyvgart può causare una reazione anafilattica (una grave reazione allergica). Se compaiono reazioni allergiche come gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rendono difficile deglutire, respirare, mancanza di respiro, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea durante o dopo l'iniezione, informi immediatamente il medico.

Immunizzazioni (vaccinazioni)
Informi il medico se ha ricevuto un vaccino nelle ultime 4 settimane, oppure se deve ricevere una vaccinazione a breve.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 18 anni in quanto la sicurezza e l'efficacia di Vyvgart non sono state stabilite in questa popolazione.

Anziani
Non sono necessarie precauzioni speciali per il trattamento di pazienti di età superiore a 65 anni.

Altri medicinali e Vyvgart
Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non ci si aspetta che Vyvgart abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Vyvgart contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per siringa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Vyvgart contiene polisorbato
Questo medicinale contiene 2,1 mg di polisorbato 80 per ogni siringa equivalente a 0,4 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Vyvgart

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Che dose di Vyvgart riceverà e con quale frequenza
La dose raccomandata è di 1 000 mg somministrata in cicli di una iniezione a settimana per 4 settimane. Il medico stabilirà quando saranno necessari ulteriori cicli di trattamento.

Se è già in trattamento con Vyvgart per via endovenosa e desidera passare a Vyvgart per via sottocutanea, deve ricevere l'iniezione sottocutanea al posto dell'infusione endovenosa all'inizio del ciclo di trattamento successivo.

Iniezione di Vyvgart
Vyvgart viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*). Lei e il medico dovete decidere se, dopo un'adeguata formazione, lei o la persona che la assiste può iniettare Vyvgart.
La prima autoiniezione deve essere effettuata in presenza dell'operatore sanitario. È importante non provare a iniettare Vyvgart prima di essere stati formati da un operatore sanitario.

Se lei o la persona che la assiste inietta Vyvgart, deve leggere attentamente e seguire le Istruzioni per la somministrazione riportate alla fine di questo foglio (vedere **"Istruzioni importanti per l'uso"**).
Per qualsiasi domanda sull'autosomministrazione di un'iniezione, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se usa più Vyvgart di quanto deve
Poiché Vyvgart viene somministrato in una siringa preriempita monouso, è improbabile che ne riceva una quantità eccessiva. Tuttavia, se è preoccupato, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se salta una dose o dimentica un appuntamento per la somministrazione di Vyvgart
Tenga traccia della dose successiva. È importante utilizzare Vyvgart esattamente come prescritto dal medico.
- Se salta una dose entro tre giorni dalla data prevista, deve assumerla non appena si ricorda e quindi seguire lo schema di dosaggio originale.
- Se salta una dose per più di tre giorni, chieda al medico quando prendere la dose successiva.
- Se dimentica un appuntamento, consulti immediatamente il medico.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Vyvgart
La sospensione o l'interruzione del trattamento con Vyvgart può causare la ricomparsa dei sintomi di miastenia gravis generalizzata. Consulti il medico prima di interrompere il trattamento con Vyvgart.
Il medico discuterà con lei dei possibili effetti indesiderati e rischi. Il medico inoltre vorrà tenerla sotto stretto controllo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
Prima del trattamento, il medico discuterà con lei dei possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e benefici di Vyvgart.

Informi immediatamente il medico se nota:
segni di grave reazione allergica (reazione anafilattica) come gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro, sensazione di perdita di coscienza o eruzione cutanea durante o dopo l'iniezione.

Per qualsiasi dubbio in merito agli effetti indesiderati elencati di seguito, chieda chiarimenti al medico.

Molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)
- infezioni di naso e gola (delle vie respiratorie superiori)

- reazioni nel punto in cui è stata effettuata l'iniezione, che possono includere arrossamento, prurito e dolore. Queste reazioni in sede di iniezione sono di solito da lievi a moderate e si manifestano di solito entro un giorno dall'iniezione.

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10)
- dolore o sensazione di bruciore durante la minzione, che può essere un segno di infezione del tratto urinario
- infiammazione delle vie respiratorie nei polmoni (bronchite)
- dolore muscolare (mialgia)
- nausea.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:
  - gonfiore del volto, delle labbra, della gola o della lingua che rende difficile deglutire o respirare, mancanza di respiro
  - pallore, polso debole e accelerato o sensazione di perdita di coscienza
  - improvvisa comparsa di eruzione cutanea, prurito o orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Vyvgart

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.
Può anche conservare la siringa preriempita non aperta a temperatura ambiente nella scatola originale fino a una temperatura di 30 °C per un singolo periodo di massimo 1 mese dopo averla tolta dal frigorifero. La smaltisca se non è stata utilizzata entro il periodo di 1 mese o entro la data di scadenza, qualunque evento si verifichi per primo.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Vyvgart
- Il principio attivo è efgartigimod alfa. Ciascuna siringa preriempita contiene 1 000 mg di efgartigimod alfa in 5,0 mL. Ogni mL contiene 200 mg di efgartigimod alfa.
- Gli altri componenti sono: ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-arginina cloridrato, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80 (E433), cloruro di sodio, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il paragrafo 2 "Vyvgart contiene sodio".

Descrizione dell'aspetto di Vyvgart e contenuto della confezione
Vyvgart è una soluzione pronta all'uso, leggermente gialla, da limpida a leggermente torbida, fornita come soluzione per iniezione sottocutanea in siringa preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

Deutschland
argenx Germany GmbH
Tel: 08001803963
medinfode@argenx.com

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
argenx BV
Tél/Tel: 800 25 233
medinfolu@argenx.com

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

Malta
argenx BV
Tel: 8006 5101
medinfomt@argenx.com

Nederland
argenx BV
Tel: 0800 0232882
medinfonl@argenx.com

Norge
argenx BV
Tlf: 800 62 225
medinfono@argenx.com

Österreich
argenx BV
Tel: 0800 017936
medinfoat@argenx.com

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

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

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

Ísland
argenx BV
Sími: 800 4422
medinfois@argenx.com

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

Κύπρος
argenx BV
Τηλ: 80 077122
medinfocy@argenx.com

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

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

România
argenx BV
Tel: 0800 360 912
medinforo@argenx.com

Slovenija
argenx BV
Tel: 080 688955
medinfosi@argenx.com

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Istruzioni importanti per l'uso
Vyvgart 1 000 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
efgartigimod alfa
Uso sottocutaneo

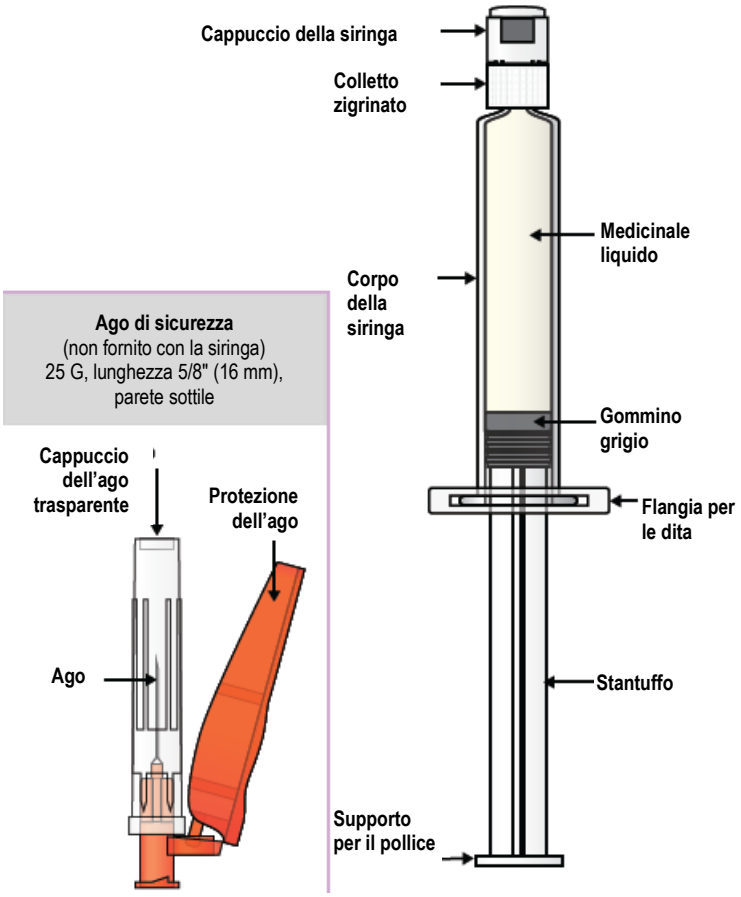
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Si accerti di leggere e comprendere queste Istruzioni per l'uso prima di iniettare Vyvgart.
Se lei o la persona che la assiste intende somministrare Vyvgart, riceverà una formazione su come iniettare Vyvgart da parte del suo operatore sanitario. L'operatore sanitario deve mostrare a lei o alla persona che la assiste come preparare e iniettare correttamente Vyvgart prima di usare il medicinale per la prima volta. Si ritiene necessaria una dimostrazione della corretta autosomministrazione sotto la supervisione di un operatore sanitario. È importante che lei non provi a iniettare il medicinale finché non avrà ricevuto una formazione adeguata e lei o la persona che la assiste non sarà sicuro/a di aver capito come usare Vyvgart. Se ha dubbi, si rivolga all'operatore sanitario.

Informazioni importanti che deve conoscere prima di iniettare Vyvgart per via sottocutanea
- **Solo per uso sottocutaneo.**
- La siringa preriempita è esclusivamente monouso e non può essere riutilizzata.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se è stata conservata a temperatura ambiente per più di 1 mese.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se è stata superata la data di scadenza.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se è incrinata, rotta, danneggiata o se manca il cappuccio. Segnalare il problema e riportare queste siringhe preriempite danneggiate alla farmacia.
- **Non** utilizzare la siringa preriempita se il colore del medicinale è alterato o se il medicinale contiene particelle. Il medicinale deve avere un aspetto da trasparente a giallo chiaro. Una lieve torbidità è normale.
- **Non** agitare la siringa preriempita.

Conservazione di Vyvgart in siringa preriempita
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- **Non** congelare.
- Può anche conservare la siringa preriempita non aperta a temperatura ambiente nella scatola originale fino a una temperatura di 30 °C per un singolo periodo di massimo 1 mese dopo averla tolta dal frigorifero. La smaltisca se non è stata utilizzata entro il periodo di 1 mese o entro la data di scadenza, qualunque evento si verifichi per primo.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Componenti della siringa preriempita

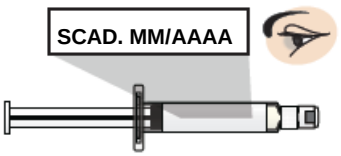


Radunare e controllare il materiale

1. Togliere la confezione dal frigorifero
1.1 Togliere la scatola della siringa preriempita dal frigorifero.
1.2 Estrarre 1 siringa preriempita dalla scatola e riporre le siringhe preriempite rimanenti nel frigorifero per un uso successivo.
1.3 Estrarre la siringa preriempita dal vassoio.

2. Controllare la siringa preriempita prima dell'uso
2.1 Controllare la data di scadenza sulla siringa preriempita.

> **Non** utilizzare la siringa preriempita se è stata superata la data di scadenza.

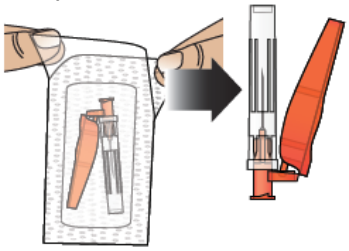


2.2 Controllare le condizioni della siringa preriempita e del relativo cappuccio.

> **Non** utilizzare la siringa preriempita se è incrinata, rotta, danneggiata o se manca il cappuccio.

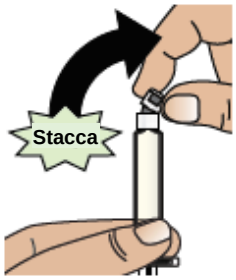
2.3 Controllare l'aspetto del medicinale nella siringa preriempita. Il medicinale dovrebbe apparire di colore da trasparente a giallo chiaro. Una lieve torbidità è normale. **Non** utilizzare la siringa preriempita se il colore del medicinale è alterato o se il medicinale contiene particelle.	

<u>Preparare l'iniezione</u>

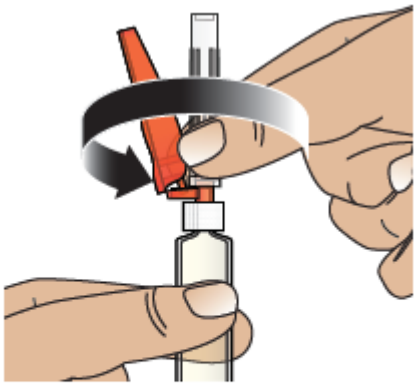
3. Lasciare che la siringa preriempita si riscaldi a temperatura ambiente Posizionare la siringa preriempita su una superficie piana e pulita e lasciarla riposare per almeno 30 minuti, in modo che raggiunga la temperatura ambiente. **Non** tentare di riscaldare la siringa preriempita in nessun altro modo. **Non** utilizzare la siringa preriempita se è stata conservata a temperatura ambiente per più di 1 mese.	
4. Radunare il materiale e lavarsi le mani **4.1** Radunare il seguente materiale **non** fornito con la siringa preriempita. **4.2** Lavarsi le mani con acqua e sapone.	• Ago di sicurezza • Tampone imbevuto di alcol • Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti • Garza sterile e/o cerotto (secondo necessità)
5. Rimuovere il cappuccio della siringa preriempita e collegare l'ago **5.1** Aprire con attenzione la confezione ed estrarre l'ago. Smaltire l'imballaggio nei rifiuti domestici.	Aprire ed estrarre 

5.2 Piegare il cappuccio della siringa preriempita da un lato per staccarlo e rimuoverlo dalla siringa preriempita.
Smaltire il cappuccio della siringa tra i rifiuti domestici e appoggiare la siringa preriempita su una superficie pulita e piana.

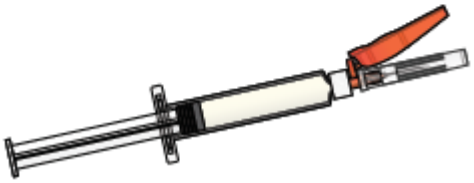
Non toccare la punta della siringa preriempita dopo aver rimosso il cappuccio.



5.3 Con la siringa preriempita in una mano, applicarvi l'ago ruotandolo (in senso orario/verso destra) finché non si avverte resistenza.

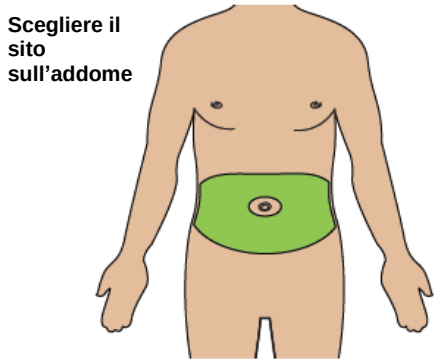


Ora l'ago è applicato alla siringa preriempita.



6. Scegliere e pulire il sito di iniezione sull'addome
6.1 Scegliere un sito di iniezione sull'addome (zona della pancia) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico. Cambiare il sito a ogni iniezione.

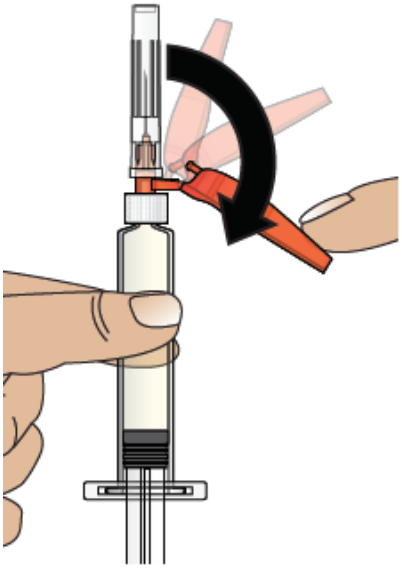
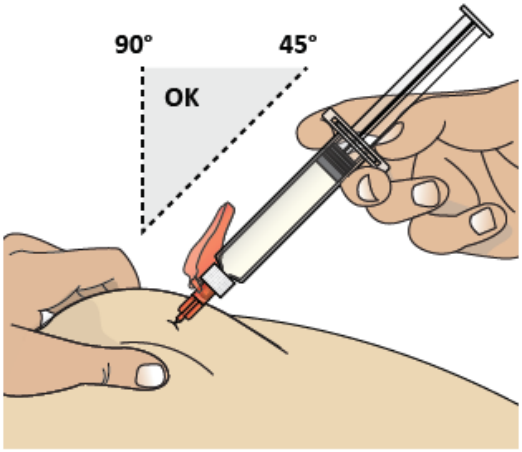
Non effettuare l'iniezione in zone con pelle irritata, arrossata, con lividi, infetta o con cicatrici. **Non** effettuare l'iniezione in una vena. La siringa preriempita è destinata esclusivamente all'iniezione (sottocutanea).



6.2 Pulire il sito di iniezione scelto con un batuffolo imbevuto di alcol e lasciarlo asciugare all'aria.

Non soffiare o toccare il sito di iniezione dopo che è stato pulito.

Iniettare Vyvgart

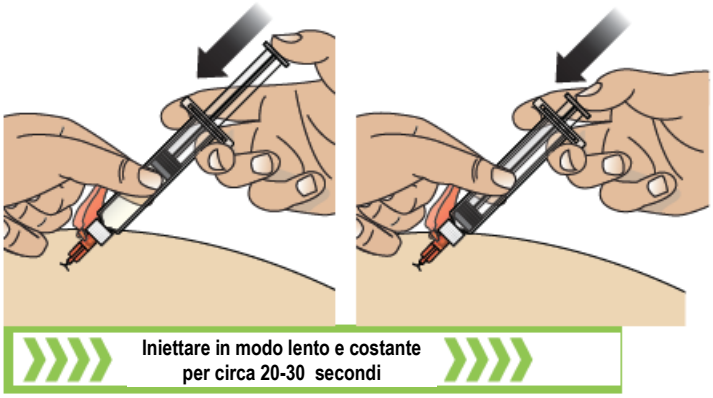
7. Tirare indietro la protezione dell'ago e rimuovere il cappuccio **7.1** Tirare indietro la protezione dell'ago. **Nota:** la protezione dell'ago verrà utilizzata dopo l'iniezione per coprire l'ago ed evitare eventuali punture accidentali. **7.2** Tenere il corpo della siringa preriempita e rimuovere il cappuccio trasparente dell'ago con un movimento in linea retta. Smaltire il cappuccio dell'ago nei rifiuti domestici. **Non** rimettere il cappuccio sull'ago.	
8. Effettuare l'iniezione **8.1** Pizzicare il sito di iniezione pulito. Tenendo pizzicata la pelle, inserirvi l'ago con un'angolazione compresa tra 45 e 90 gradi. Rilasciare quindi la pelle pizzicata. **Non** pizzicare la pelle troppo forte onde evitare la formazione di lividi.	

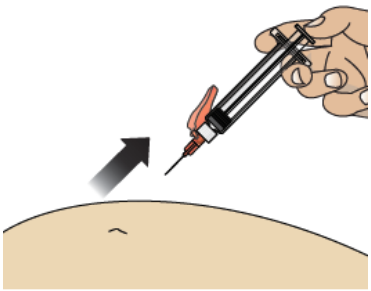
8.2 Per iniettare il medicinale, premere lentamente lo stantuffo fino al suo arresto. Per iniettare tutto il medicinale, sono necessari circa 20-30 secondi.
Quando si preme verso il basso si avvertirà una certa resistenza. In caso di fastidio iniettare più lentamente.

Se necessario, è possibile fare una pausa o cambiare presa durante l'iniezione.

Non cercare di forzare lo stantuffo rapidamente verso il basso poiché ciò ne aumenterà la resistenza.

8.3 Dopo aver iniettato tutto il medicinale liquido, estrarre l'ago dalla pelle in linea retta senza cambiare angolazione.





Smaltire la siringa usata

9. Coprire l'ago e gettare via la siringa usata
9.1 Spingere con cautela la protezione sull'ago finché non scatta in posizione e copre l'ago stesso.
Ciò aiuta a prevenire punture accidentali.

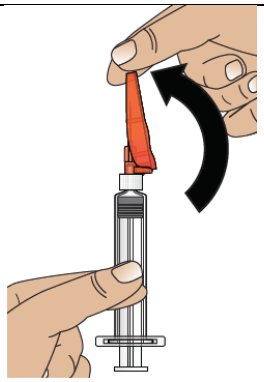
Non rimettere il cappuccio sull'ago; utilizzare solo la protezione dell'ago per coprirlo.

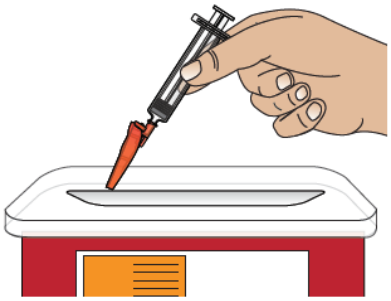
9.2 Subito dopo l'uso, gettare la siringa usata, con l'ago ancora inserito, nel contenitore per rifiuti taglienti.

Non gettare via (smaltire) aghi e siringhe sfusi nei rifiuti domestici.

Se **non** si dispone di un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti, è possibile utilizzare un contenitore domestico se questo è:

- realizzato in plastica resistente;
- richiudibile con un coperchio ermetico e resistente alle forature, senza che gli oggetti taglienti fuoriescano;
- eretto e stabile;
- resistente alle perdite;





• opportunamente etichettato con l'avvertenza che all'interno del contenitore sono presenti rifiuti pericolosi. Smaltire il contenitore pieno secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere o del farmacista.	
10. Trattare il sito di iniezione Se nel sito di iniezione è presente una piccola quantità di sangue o liquido, tenervi premuta una garza fino a quando il sanguinamento non si arresta. Se necessario, è possibile applicare un piccolo cerotto adesivo.	

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per efgartigimod alfa, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili riguardanti la nausea ottenuti da sperimentazioni cliniche e segnalazioni spontanee che, in alcuni casi, includono una stretta correlazione temporale, il PRAC considera che una relazione causale tra efgartigimod alfa e la nausea sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti efgartigimod alfa devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su efgartigimod alfa il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale/i contenente/i efgartigimod alfa sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.