ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de efgartigimod alfa (20 mg/ml).

O efgartigimod alfa é um fragmento Fc derivado da imunoglobulina recombinante humana G1 (IgG1) produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 67,2 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Incolor a ligeiramente amarelo, transparente a ligeiramente opalescente, pH 6,7.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyvgart é indicado como um suplemento à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG) com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina (AChR).

4.2 Posologia e modo de administração

O efgartigimod alfa tem de ser administrado por um profissional de saúde e sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de doentes com doenças neuromusculares.

Posologia

A dose recomendada é 10 mg/kg como uma perfusão intravenosa de 1 hora, a ser administrada em ciclos de perfusões uma vez por semana durante 4 semanas. Os ciclos de tratamento subsequentes devem ser administrados de acordo com a avaliação clínica. A frequência dos ciclos de tratamento pode variar consoante o doente (ver secção 5.1).

No programa de desenvolvimento clínico, o período para iniciar um ciclo de tratamento subsequente, o mais cedo possível, foi de 7 semanas a partir da perfusão inicial do ciclo anterior. A segurança de iniciar os ciclos subsequentes mais cedo do que 7 semanas após o início do ciclo de tratamento anterior ainda não foi estabelecida.

Em doentes com 120 kg ou mais, a dose recomendada é de 1200 mg (3 frascos para injetáveis) por perfusão (ver secção 6.6).

Dose em falta
Se não for possível proceder a uma perfusão programada, o tratamento pode ser administrado até 3 dias antes ou depois da data programada. Depois disto, o regime posológico original deve ser retomado até que o ciclo de tratamento seja concluído. Se uma dose tiver de ser adiada por mais de 3 dias, a dose não deve ser administrada para garantir que duas doses consecutivas são administradas com um intervalo de, pelo menos, 3 dias.

Populações especiais

Idosos
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com 65 anos ou mais anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Estão disponíveis dados limitados de segurança e eficácia em doentes com compromisso renal ligeiro, não sendo necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso renal ligeiro. Os dados de segurança e eficácia são muito limitados em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia do efgartigimod alfa na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento só deve ser administrado por perfusão intravenosa. Não administrar sob a forma de injeção intravenosa direta ou injeção em bólus. Deve ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração, tal como descrito na secção 6.6.

Este medicamento deve ser administrado durante 1 hora. Deve estar prontamente disponível um tratamento adequado para reações relacionadas com a perfusão e de hipersensibilidade antes da administração de efgartigimod alfa. Em caso de reações à perfusão, a perfusão deve ser administrada a uma velocidade mais lenta, interrompida ou pode ser descontinuada (ver secção 4.4).

Administração
- Inspecionar visualmente a solução para verificar se existem partículas, antes da administração.
- Administrar por perfusão o total de 125 ml de medicamento diluído durante 1 hora usando um filtro de 0,2 µm. Administrar a quantidade total de solução, limpando toda a linha com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) no final.
- Vyvgart deve ser administrado imediatamente após a diluição e a perfusão da solução diluída deve ficar concluída no prazo de 4 horas após a diluição.
- A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de diluição excluir os riscos de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador. Não congelar. Deixar que o medicamento diluído atinja a temperatura ambiente antes da administração. Completar a perfusão no prazo de 4 horas após a remoção do frigorífico. O medicamento diluído não deve ser aquecido de qualquer outra forma que não seja através do ar ambiente.

- Em caso de reações à perfusão, a perfusão deve ser administrada a uma velocidade mais lenta, interrompida ou descontinuada (ver secção 4.4).
- Não devem ser injetados outros medicamentos em portas laterais de perfusão ou misturados com Vyvgart.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes da Classe V da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

O tratamento com efgartigimod alfa em doentes da Classe V da MGFA (ou seja, crise miasténica), definida como entubação com ou sem ventilação mecânica exceto no contexto de cuidados pós-operatórios de rotina, não foi estudado. A sequência de iniciação terapêutica entre as terapêuticas estabelecidas para crises de MG e o efgartigimod alfa, e as suas potenciais interações, deve ser considerada (ver secção 4.5).

Infeções

Como o efgartigimod alfa provoca uma redução transitória dos níveis de IgG, o risco de infeções pode aumentar (ver secções 4.8 e 5.1). As infeções mais frequentes observadas em ensaios clínicos foram infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de infeções durante o tratamento com Vyvgart. Em doentes com uma infeção ativa, o risco-benefício de manter ou suspender o tratamento com efgartigimod alfa deve ser considerado até que a infeção tenha sido resolvida. Se ocorrerem infeções graves, deve ser considerado o adiamento do tratamento com efgartigimod alfa até que a infeção tenha sido resolvida.

Reações à perfusão e reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações à perfusão, como erupção cutânea ou prurido. No ensaio clínico, as reações à perfusão foram ligeiras a moderadas e não levaram à descontinuação do tratamento. Os doentes devem ser monitorizados durante a administração, e durante 1 hora depois da administração, para deteção de sinais e sintomas clínicos de reações à perfusão. Se ocorrer uma reação e com base na gravidade da reação, a perfusão deve ser administrada a uma velocidade mais lenta, interrompida ou descontinuada e devem ser instituídas as medidas de suporte apropriadas. Uma vez resolvida, a administração pode ser retomada com precaução, com base na avaliação clínica.
Foram notificados casos de reação anafilática no contexto pós-comercialização. Caso se suspeite de reação anafilática, a administração de Vyvgart deve ser imediatamente descontinuada e deverá iniciar-se tratamento médico apropriado. Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade e anafiláticas e aconselhados a contactar imediatamente o seu profissional de saúde caso ocorram.

Imunizações

Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização.

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas atenuadas e a resposta à imunização com estas vacinas durante o tratamento com efgartigimod alfa são desconhecidas. Para doentes em tratamento com efgartigimod alfa, geralmente, não se recomenda a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de efgartigimod alfa.
Podem ser administradas outras vacinas conforme necessário a qualquer momento durante o tratamento com efgartigimod alfa.

Imunogenicidade

Num estudo controlado por placebo com dupla ocultação, foram detetados anticorpos preexistentes que se ligam ao efgartigimod alfa em 25/165 (15%) doentes com gMG. Foram detetados anticorpos induzidos pelo tratamento contra efgartigimod alfa em 17/83 (21%) doentes. Em 3 destes 17 doentes, os anticorpos antifármaco (ADA) induzidos pelo tratamento persistiram até ao final do estudo. Foram detetados anticorpos neutralizantes em 6/83 (7%) dos doentes tratados com Vyvgart, incluindo os 3 doentes com ADA persistentes induzidos pelo tratamento. O recomeço do tratamento não causou um aumento na incidência ou nos títulos de anticorpos contra efgartigimod alfa.

Não houve um impacto aparente dos anticorpos contra efgartigimod alfa na eficácia ou segurança clínicas, nem nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

Terapêuticas imunossupressoras e anti-colinesterase

Quando os imunossupressores não esteroides, os corticosteroides e as terapêuticas anti-colinesterase são reduzidos ou descontinuados, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar sinais de exacerbação da doença.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Sódio
Este medicamento contém 67,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 3,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Este medicamento será preparado para administração com solução contendo sódio (ver secção 6.6). Tal deve ser considerado no que diz respeito à ingestão total de sódio do doente por dia com base em todas as fontes.

Polissorbatos
Este medicamento contém 4,1 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, o que equivale a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O efgartigimod alfa pode diminuir as concentrações de compostos que se ligam ao recetor Fc neonatal humano (FcRn), ou seja, medicamentos de imunoglobulina, anticorpos monoclonais ou derivados de anticorpos que contenham o domínio Fc humano da subclasse IgG. Se possível, é recomendado adiar o início do tratamento com estes medicamentos por 2 semanas após a última dose de qualquer ciclo de tratamento de Vyvgart. Como precaução, os doentes que recebem Vyvgart durante o tratamento com estes medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à resposta da eficácia pretendida desses medicamentos.

A troca de plasma, a imunoadsorção e a plasmaférese podem reduzir os níveis circulantes de efgartigimod alfa.

Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização.

A interação potencial com vacinas foi estudada num modelo não-clínico utilizando a hemocianina de lapa buraco de fechadura (KLH) como antigénio. A administração semanal de 100 mg/kg a macacos não teve impacto na resposta imunitária à imunização com KLH.
Para doentes em tratamento com efgartigimod alfa, geralmente, não se recomenda a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de efgartigimod alfa (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de efgartigimod alfa durante a gravidez. Sabe-se que os anticorpos, incluindo os anticorpos terapêuticos monoclonais, são ativamente transportados através da placenta (após 30 semanas de gestação) mediante ligação ao FcRn.

O efgartigimod alfa pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Como se espera que o efgartigimod alfa reduza os níveis de anticorpos maternos, e também que iniba a transferência de anticorpos maternos para o feto, prevê-se a redução da proteção passiva para o recém-nascido. Por conseguinte, devem ser considerados os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas/vivas atenuadas aos lactentes expostos a efgartigimod alfa *in utero* (ver secção 4.4).

O tratamento de mulheres grávidas com Vyvgart só deve ser considerado se o benefício clínico for superior aos riscos.

Amamentação

Não existem informações sobre a presença de efgartigimod alfa no leite humano, os efeitos sobre a criança amamentada ou os efeitos sobre a produção de leite. Não foram realizados estudos em animais sobre a transferência de efgartigimod alfa para o leite e, portanto, não se pode excluir a excreção no leite materno. Sabe-se que a IgG materna está presente no leite humano. O tratamento de mulheres a amamentar, com efgartigimod alfa, só deve ser considerado se o benefício clínico for superior aos riscos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do efgartigimod alfa na fertilidade nos seres humanos. Estudos com animais não mostraram qualquer impacto do efgartigimod alfa nos parâmetros de fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vyvgart sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas foram infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias (10,7% e 9,5%, respetivamente).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de Vyvgart foi avaliada em 167 doentes com gMG no estudo clínico controlado por placebo com dupla ocultação de fase 3.

As reações adversas estão listadas na Tabela 1 por classe de sistemas de órgãos e termo preferido. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100) ou raros (≥ 1/10 000, < 1/1000). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações*	Infeções das vias respiratórias superiores	Muito frequentes
	Infeções das vias urinárias	Frequentes
	Bronquite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática[a]	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Náuseas [a]	Frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações*	Episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção	Frequentes

* Ver parágrafo "Descrição de reações adversas selecionadas"
[a] De notificações espontâneas pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram infeções, e as infeções mais notificadas foram infeções das vias respiratórias superiores (10,7% [n = 9] dos doentes tratados com efgartigimod alfa e 4,8% [n = 4] dos doentes tratados com placebo) e infeções das vias urinárias (9,5% [n = 8] dos doentes tratados com efgartigimod alfa e 4,8% [n = 4] dos doentes tratados com placebo). Estas infeções foram de gravidade ligeira a moderada em doentes que receberam efgartigimod alfa (≤ Grau 2 de acordo com os Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos). Globalmente, foram notificadas infeções emergentes do tratamento em 46,4% (n = 39) dos doentes tratados com efgartigimod alfa e 37,3% (n = 31) dos doentes tratados com placebo. O tempo mediano desde o início do tratamento até ao surgimento das infeções foi de 6 semanas. A incidência de infeções não aumentou com os ciclos de tratamento subsequentes. A descontinuação do tratamento ou a interrupção temporária do tratamento devido a uma infeção ocorreu em menos de 2% dos doentes.

Episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção

Foram notificados episódios de dor de cabeça associada a uma intervenção em 4,8% dos doentes tratados com efgartigimod alfa e 1,2% dos doentes tratados com placebo. Foi notificado um episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção quando uma dor de cabeça foi considerada como estando temporalmente relacionada com a perfusão intravenosa de efgartigimod alfa. Todos os acontecimentos foram ligeiros ou moderados, exceto um acontecimento que foi notificado como grave (Grau 3).

Todas as outras reações adversas foram ligeiras ou moderadas, com exceção de um caso de mialgia (Grau 3).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existem sinais e sintomas específicos conhecidos de sobredosagem com efgartigimod alfa.
Em caso de sobredosagem, não se espera que os acontecimentos adversos que podem ocorrer sejam diferentes dos que podem ser observados na dose recomendada. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a reações adversas e deve ser iniciado o tratamento sintomático e de suporte apropriado.
Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com efgartigimod alfa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA58

Mecanismo de ação

O efgartigimod alfa é um fragmento de anticorpo IgG1 humano concebido para aumentar a afinidade com o recetor Fc neonatal (FcRn). O efgartigimod alfa liga-se ao FcRn, o que resulta numa redução dos níveis de IgG circulantes, incluindo autoanticorpos IgG patogénicos. O efgartigimod alfa não afeta os níveis de outras imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE ou IgM) e não reduz os da albumina.

Os autoanticorpos IgG são a causa subjacente da patogénese da MG. Estes anticorpos afetam a transmissão neuromuscular através da ligação a recetores da acetilcolina (AChR), tirosina quinase músculo-específica (MuSK) ou proteína 4 relacionada com o recetor da lipoproteína (LRP4) de baixa densidade.

Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo controlado por placebo com dupla ocultação em doentes com gMG, o efgartigimod alfa reduziu os níveis séricos de IgG e os níveis de autoanticorpos AchR na dose e regime recomendados (ver secção 4.2). A percentagem média máxima de redução dos níveis totais de IgG em relação à linha de base atingiu 61% uma semana após a última perfusão do ciclo de tratamento inicial e regressou aos níveis iniciais 9 semanas após a última perfusão. Foram igualmente observados efeitos semelhantes para todos os subtipos de IgG. A redução dos níveis de autoanticorpos AchR seguiu um curso temporal semelhante com uma percentagem média máxima de redução de 58% uma semana após a última perfusão e regresso aos níveis iniciais 7 semanas após a última perfusão. Foram observadas alterações semelhantes durante o segundo ciclo do estudo.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do efgartigimod alfa para o tratamento de adultos com miastenia gravis generalizada (gMG) foi estudada num ensaio aleatorizado, multicêntrico e controlado por placebo com dupla ocultação de 26 semanas (ARGX-113-1704).

Neste estudo, os doentes tiveram de satisfazer os seguintes critérios essenciais na seleção:

- Classificação clínica classe II, III ou IV da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA);
    - Doentes com testes serológicos positivos ou negativos para anticorpos contra o AchR;
- Pontuação total ≥ 5 na escala MG-Atividades do dia a dia (MG-ADL);
- Em doses estáveis de tratamento da MG antes da seleção, que incluía inibidores de acetilcolinesterase (AchE), esteroides ou terapêutica imunossupressora não esteroide (NSIST), em associação ou isoladamente [NSIST incluídos, mas não limitados a azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida];
- Níveis de IgG de pelo menos 6 g/l.

Foram excluídos dos ensaios doentes com gMG da Classe V da MGFA; doentes com ausência documentada de resposta clínica à PLEX; doentes tratados com PLEX, IVIg um mês e anticorpos monoclonais seis meses antes de iniciar o tratamento; e doentes com infeção ativa (aguda ou crónica) por hepatite B, seropositividade da hepatite C e diagnóstico de SIDA.

No total, foram inscritos 167 doentes no estudo e aleatorizados para efgartigimod alfa intravenoso (n = 84) ou placebo (n = 83). As características iniciais foram semelhantes entre os grupos de tratamento, incluindo a idade mediana aquando do diagnóstico [45 (19-81) anos], sexo [a maioria era do sexo feminino; 75% (efgartigimod alfa) contra 66% (placebo)], raça [a maioria dos doentes era de raça branca; 84,4%] e tempo mediano desde o diagnóstico [8,2 anos (efgartigimod alfa) e 6,9 anos (placebo)].

A maioria dos doentes (77% em cada grupo) testou positivo para anticorpos contra aChR (aChR -Ab) e 23% dos doentes testou negativo para aChR-Ab.

Durante o estudo, mais de 80% dos doentes em cada grupo receberam inibidores aChE, mais de 70% em cada grupo de tratamento receberam esteroides e, aproximadamente, 60% em cada grupo de tratamento receberam NSIST, em doses estáveis. À entrada do estudo, aproximadamente 30% dos doentes em cada grupo de tratamento não tinham qualquer exposição prévia a NSIST.

A pontuação total mediana da MG-ADL foi de 9,0 em ambos os grupos de tratamento, e a pontuação total mediana de Miastenia Gravis quantitativa (QMG) foi de 17 e 16 nos grupos efgartigimod alfa e placebo, respetivamente.

Os doentes foram tratados com efgartigimod alfa intravenoso 10 mg/kg administrado uma vez por semana durante 4 semanas e receberam um máximo de 3 ciclos de tratamento (ver secção 4.2).

A eficácia do efgartigimod alfa foi medida utilizando a escala MG-Atividades do dia a dia (MG-ADL) que avalia o impacto da gMG nas atividades diárias. Uma pontuação total varia entre 0 e 24, com as pontuações mais altas indicando mais comprometimento. Neste estudo, um doente que responde a MG-ADL foi um doente com uma redução ≥ 2 pontos na pontuação total de MG-ADL em comparação com a linha de base do ciclo de tratamento, durante pelo menos 4 semanas consecutivas com a primeira redução a ocorrer o mais tardar 1 semana após a última perfusão do ciclo.

A eficácia do efgartigimod alfa foi também medida utilizando a pontuação total de QMG que é um sistema de classificação que avalia a fraqueza muscular com uma pontuação total possível de 0 a 39, sendo que pontuações mais elevadas indicam um comprometimento mais grave. Neste estudo, um doente que responde a QMG foi um doente que teve uma redução ≥ 3 pontos na pontuação total de QMG em comparação com a linha de base do ciclo de tratamento, durante pelo menos 4 semanas consecutivas com a primeira redução a ocorrer no máximo uma semana após a última perfusão do ciclo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a comparação da percentagem de doentes que respondem a MG-ADL durante o primeiro ciclo de tratamento (C1) entre grupos de tratamento na população aChR-Ab seropositiva.

Um importante parâmetro secundário de avaliação da eficácia foi a comparação da percentagem de doentes que respondem a QMG durante C1 entre ambos os grupos de tratamento nos doentes aChR-Ab seropositivos.

Tabela 2. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG durante o ciclo 1 na população aChR-Ab seropositiva (conjunto de análise mITT)

	População	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valor P	Diferença efgartigimod alfa-placebo (IC de 95%)
MG-ADL	aChR-Ab seropositiva	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	aChR-Ab seropositiva	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

aChR-Ab = anticorpo contra o recetor da acetilcolina; MG-ADL = MG-Atividades do dia a dia;
QMG = Miastenia Gravis quantitativa; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes para os quais a observação foi notificada; N = número de doentes no conjunto de análise; IC = intervalo de confiança;
Regressão logística estratificada para o estado aChR-Ab (se aplicável), japonês/não japonês e padrão de cuidados, com referência MG-ADL como covariável/QMG como covariáveis
Valor P exato bilateral

As análises mostram que durante o segundo ciclo de tratamento, as taxas de resposta MG-ADL foram semelhantes às do primeiro ciclo de tratamento (ver Tabela 3).

Tabela 3. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG durante o ciclo 2 na população aChR-Ab seropositiva (conjunto de análise mITT)

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

AChR-Ab = anticorpo contra o recetor da acetilcolina; MG-ADL = MG-Atividades do dia a dia;
QMG = Miastenia Gravis quantitativa; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes para os quais a observação foi notificada; N = número de doentes no conjunto de análise.

Os dados mostram que o início da resposta foi observado no espaço de 2 semanas após a perfusão inicial em 37/44 (84%) doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso nos doentes que respondem a MG-ADL AChR-Ab seropositivos.

No estudo controlado por placebo com dupla ocultação, o período para iniciar o ciclo de tratamento subsequente, o mais cedo possível, foi de 8 semanas após a perfusão inicial do primeiro ciclo de tratamento. Na população global, o tempo médio para o segundo ciclo de tratamento no grupo do efgartigimod alfa intravenoso foi de 13 semanas (DP 5,5 semanas) e o tempo mediano foi de 10 semanas (8-26 semanas) desde a perfusão inicial do primeiro ciclo de tratamento. No estudo de extensão em regime aberto, o período para iniciar os ciclos de tratamento subsequentes, o mais cedo possível, foi de 7 semanas.

Nos doentes que responderam ao tratamento, a duração da melhoria clínica foi de 5 semanas em 5/44 (11%) doentes, 6-7 semanas em 14/44 (32%) doentes, 8-11 semanas em 10/44 (23%) doentes e 12 semanas ou mais em 15/44 (34%) doentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população em indivíduos saudáveis e em doentes, o volume de distribuição é de 18 l.

Biotransformação

Espera-se que efgartigimod alfa seja degradado por enzimas proteolíticas em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Eliminação

A semivida terminal é de 80 a 120 horas (3 a 5 dias). Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população, a depuração é de 0,128 l/h. O peso molecular do efgartigimod alfa é de aproximadamente 54 kDa, que está no limite das moléculas que são filtradas pelos rins.

Linearidade/não linearidade

O perfil farmacocinético do efgartigimod alfa é linear, independente da dose ou do tempo, com uma acumulação negligenciável. A proporção de acumulação média geométrica com base nas concentrações máximas observadas foi de 1,12.

Populações especiais

Idade, sexo, raça e peso corporal
A farmacocinética do efgartigimod alfa não foi afetada pela idade (19-78 anos), sexo e raça.

Uma análise farmacocinética da população mostrou que o efeito do peso corporal na exposição a efgartigimod alfa era limitado a uma dose de 10 mg/kg em doentes com até 120 kg, bem como em doentes com 120 kg ou mais que receberam uma dose limitada de 1200 mg/perfusão. Não houve qualquer efeito do peso corporal na extensão da redução da IgG. No estudo controlado por placebo com dupla ocultação, 5 (3%) doentes tinham mais de 120 kg. O peso corporal mediano dos doentes a receber efgartigimod alfa no estudo foi de 76,5 kg (mín. 49; máx. 229).

Compromisso renal
Não foram realizados estudos farmacocinéticos dedicados em doentes com compromisso renal.

O efeito do marcador de função renal da taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] como covariável numa análise farmacocinética da população mostrou uma depuração reduzida, resultando num aumento limitado da exposição em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-89 ml/min/1,73 m^2). Não é recomendado qualquer ajuste posológico específico em doentes com compromisso renal ligeiro.

Não existem dados suficientes sobre o impacto de compromisso renal moderado (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m^2) e de compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) nos parâmetros farmacocinéticos do efgartigimod alfa.

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos farmacocinéticos dedicados em doentes com compromisso hepático.

O efeito dos marcadores da função hepática como covariáveis numa análise farmacocinética da população não mostrou qualquer impacto na farmacocinética do efgartigimod alfa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, a administração intravenosa de efgartigimod alfa não resultou em efeitos adversos na fertilidade e gravidez, nem foram observados efeitos teratogénicos até níveis de dose correspondentes a 11 vezes (ratos) e 56 vezes (coelhos) à exposição (AUC) na dose terapêutica máxima recomendada.

Carcinogenicidade e genotoxicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico e genotóxico do efgartigimod alfa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Dihidrogenofosfato de sódio, mono-hidratado
Hidrogenofosfato dissódico, anidro
Cloreto de sódio
Cloridrato de arginina
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C a 8 °C.
Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de diluição excluir os riscos de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação para utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Concentrado em frascos para injetáveis de vidro de dose única de 20 ml (Tipo I) com rolha de borracha (butílica, siliconizada), selo de alumínio e tampa do tipo *flip-off* de polipropileno.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução de efgartigimod alfa diluída em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser administrada utilizando sacos de polietileno (PE), cloreto de polivinilo (PVC), acetato de vinil etileno (EVA) e sacos de copolímero de etileno/polipropileno (sacos de poliolefinas), bem como com linhas de perfusão de PE, PVC e poliuretano/polipropileno, juntamente com filtros de poliuretano (PUR) ou PVC com membrana do filtro de polietersulfona (PES) ou fluoreto de polivinilideno (PVDF).

Utilizando a fórmula da tabela abaixo, calcule o seguinte:

- A dose de Vyvgart necessária com base no peso corporal do doente para a dose recomendada de 10 mg/kg. Para doentes com peso superior a 120 kg, usar um peso corporal de 120 kg para calcular a dose. A dose máxima total por perfusão é de 1200 mg. Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de efgartigimod alfa a uma concentração de 20 mg/ml.

- O número de frascos para injetáveis necessários.
- O volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume total de medicamento diluído é de 125 ml.

Tabela 4. Fórmula

Passo 1 – Calcular a dose (mg)	10 mg/kg x peso (kg)
Passo 2 – Calcular o volume de concentrado (ml)	dose (mg) ÷ 20 mg/ml
Passo 3 – Calcular o número de frascos para injetáveis	volume de concentrado (ml) ÷ 20 ml
Passo 4 – Calcular o volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (ml)	125 ml – volume de concentrado (ml)

Diluição

- Inspecionar visualmente se o conteúdo do frasco para injetáveis é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo, e desprovido de partículas. Se forem observadas partículas visíveis e/ou se o líquido no frasco para injetáveis estiver descolorado, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado. Não agitar os frascos para injetáveis.
- Utilizando uma técnica assética durante toda a preparação da solução diluída:
  - Retirar suavemente a quantidade necessária de Vyvgart do número apropriado de frascos para injetáveis com uma seringa e agulha estéreis (ver Tabela 4). Eliminar qualquer porção não utilizada dos frascos para injetáveis.
  - Transferir a dose calculada de medicamento para um saco para perfusão.
  - Diluir o medicamento retirado adicionando a quantidade calculada de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter um volume total de 125 ml.
  - Inverter suavemente o saco para perfusão com o produto diluído **sem agitar**, para assegurar a mistura completa do medicamento e do diluente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1674/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 1000 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1000 mg de efgartigimod alfa em 5,6 ml (180 mg/ml).

O efgartigimod alfa é um fragmento Fc derivado da imunoglobulina recombinante humana G1 (IgG1) produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Amarelado, transparente a opalescente, pH 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyvgart é indicado como um suplemento à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG) com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina (AChR).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento de doentes com doenças neuromusculares. O primeiro ciclo de tratamento e a primeira administração do segundo ciclo de tratamento devem ser administrados por, ou sob a supervisão de um profissional de saúde. O tratamento subsequente deve ser administrado por um profissional de saúde ou pode ser administrado em casa, por um doente ou cuidador, após formação adequada na técnica de injeção subcutânea.

<u>Posologia</u>

A dose recomendada é 1000 mg a ser administrada por via subcutânea em ciclos de injeções uma vez por semana durante 4 semanas. Os ciclos de tratamento subsequentes devem ser administrados de acordo com a avaliação clínica. A frequência dos ciclos de tratamento pode variar consoante o doente (ver secção 5.1).

No programa de desenvolvimento clínico, o período para iniciar um ciclo de tratamento subsequente, o mais cedo possível, foi de 7 semanas a partir da perfusão inicial do ciclo anterior. A segurança de iniciar os ciclos subsequentes mais cedo do que 7 semanas após o início do ciclo de tratamento anterior ainda não foi estabelecida.

Para os doentes que estão atualmente a receber efgartigimod alfa por via intravenosa, pode ser utilizada a solução injetável subcutânea como alternativa. Recomenda-se a alternância entre as formulações no início de um novo ciclo de tratamento. Não estão disponíveis dados de segurança e eficácia em doentes que mudam de formulações durante o mesmo ciclo.

Dose em falta
Se não for possível proceder a uma injeção programada, o tratamento pode ser administrado até 3 dias antes ou depois da data programada. Depois disto, o regime posológico original deve ser retomado até que o ciclo de tratamento seja concluído. Se uma dose tiver de ser adiada por mais de 3 dias, a dose não deve ser administrada para garantir que duas doses consecutivas são administradas com um intervalo de, pelo menos, 3 dias.

Populações especiais

Idosos
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com 65 anos ou mais anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Estão disponíveis dados limitados de segurança e eficácia em doentes com compromisso renal ligeiro, não sendo necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso renal ligeiro. Os dados de segurança e eficácia são muito limitados em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia do efgartigimod alfa na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento só deve ser administrado por injeção subcutânea. Não administrar por via intravenosa.

Depois de retirar o frasco para injetáveis do frigorífico, aguardar pelo menos 15 minutos antes da injeção, para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente. Utilizar a técnica asséptica quando preparar e administrar a solução do medicamento. Não agitar o frasco para injetáveis.

A solução injetável pode ser administrada utilizando uma seringa de polipropileno, agulhas de transferência em aço inoxidável e um kit de perfusão com aletas em cloreto de polivinilo, com um volume máximo de purga de 0,4 ml.

- Retirar todo o conteúdo da solução de efgartigimod alfa do frasco para injetáveis utilizando uma agulha de transferência.
- Mudar a agulha da seringa para o kit de perfusão com aletas.
- Antes da administração, o volume na seringa deve ser ajustado para 5,6 ml.

Durante a administração do primeiro ciclo de tratamento e a primeira administração do segundo ciclo de tratamento com efgartigimod alfa, deve estar prontamente disponível um tratamento adequado para reações relacionadas com a injeção e de hipersensibilidade (ver secção 4.4). Os locais de injeção recomendados (abdómen) devem ser alternados e as injeções nunca podem ser dadas sobre sinais, cicatrizes ou áreas em que a pele se apresenta sensível, ferida, vermelha ou rija. O volume de 5,6 ml deve ser injetado durante 30 a 90 segundos. É possível diminuir a velocidade de administração se o doente sentir desconforto.

A primeira autoadministração deve ser sempre realizada sob a supervisão de um profissional de saúde. Após uma formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou cuidadores podem injetar o medicamento em casa, se um profissional de saúde considerar que tal é adequado. Os doentes ou cuidadores devem ser instruídos a injetar Vyvgart de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo.
Para obter instruções completas sobre a administração do medicamento, consultar as instruções de utilização no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes da Classe V da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

O tratamento com efgartigimod alfa em doentes da Classe V da MGFA (ou seja, crise miasténica), definida como entubação com ou sem ventilação mecânica exceto no contexto de cuidados pós-operatórios de rotina, não foi estudado. A sequência de iniciação terapêutica entre as terapêuticas estabelecidas para crises de MG e o efgartigimod alfa, e as suas potenciais interações, deve ser considerada (ver secção 4.5).

Infeções

Como o efgartigimod alfa provoca uma redução transitória dos níveis de IgG, o risco de infeções pode aumentar (ver secções 4.8 e 5.1). As infeções mais frequentes observadas em ensaios clínicos foram infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de infeções durante o tratamento com Vyvgart. Em doentes com uma infeção ativa, o risco-benefício de manter ou suspender o tratamento com efgartigimod alfa deve ser considerado até que a infeção tenha sido resolvida. Se ocorrerem infeções graves, deve ser considerado o adiamento do tratamento com efgartigimod alfa até que a infeção tenha sido resolvida.

Reações à injeção e reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações à injeção, como erupção cutânea ou prurido, nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). As reações foram ligeiras a moderadas e não levaram à descontinuação do tratamento. Foram notificados casos de reação anafilática com o efgartigimod alfa intravenoso no contexto pós-comercialização. O primeiro ciclo de tratamento e a primeira administração do segundo ciclo de tratamento têm de ser administrados sob supervisão de um profissional de saúde. Os doentes devem ser monitorizados durante 30 minutos depois da administração, para deteção de sinais e sintomas clínicos de reações à injeção. Se ocorrer uma reação, e com base na gravidade da reação, devem ser iniciadas as medidas de suporte apropriadas. As injeções subsequentes podem ser administradas com precaução, com base na avaliação clínica.
Caso se suspeite de reação anafilática, a administração de Vyvgart deve ser imediatamente descontinuada e deverá iniciar-se tratamento médico apropriado. Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade e anafiláticas e aconselhados a contactar imediatamente o seu profissional de saúde caso ocorram.

Imunizações

Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização.

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas atenuadas e a resposta à imunização com estas vacinas durante o tratamento com efgartigimod alfa são desconhecidas. Para doentes em tratamento com efgartigimod alfa, geralmente, não se recomenda a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de efgartigimod alfa.
Podem ser administradas outras vacinas conforme necessário a qualquer momento durante o tratamento com efgartigimod alfa.

Imunogenicidade

No estudo controlado ativo ARGX-113-2001, foram detetados anticorpos preexistentes que se ligam ao efgartigimod alfa em 12/110 (11%) doentes com gMG. Foram detetados anticorpos anti-efgartigimod alfa em 19/55 (35%) doentes tratados com efgartigimod alfa subcutâneo em comparação com os 11/55 (20%) doentes tratados com formulação intravenosa. Foram detetados anticorpos neutralizantes em 2 (4%) doentes tratados com efgartigimod alfa subcutâneo e 2 (4%) doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso.

O impacto dos anticorpos contra efgartigimod alfa na eficácia ou segurança clínicas, na farmacocinética e farmacodinâmica não pode ser avaliado dada a baixa incidência de anticorpos neutralizantes.

Terapêuticas imunossupressoras e anti-colinesterase

Quando os imunossupressores não esteroides, os corticosteroides e as terapêuticas anti-colinesterase são reduzidos ou descontinuados, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar sinais de exacerbação da doença.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Polissorbatos
Este medicamento contém 2,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, o que equivale a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O efgartigimod alfa pode diminuir as concentrações de compostos que se ligam ao recetor Fc neonatal humano (FcRn), ou seja, medicamentos de imunoglobulina, anticorpos monoclonais ou derivados de anticorpos que contenham o domínio Fc humano da subclasse IgG. Se possível, é recomendado adiar o início do tratamento com estes medicamentos por 2 semanas após a última dose de qualquer ciclo de tratamento de Vyvgart. Como precaução, os doentes que recebem Vyvgart durante o tratamento com estes medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à resposta da eficácia pretendida desses medicamentos.

A troca de plasma, a imunoadsorção e a plasmaférese podem reduzir os níveis circulantes de efgartigimod alfa.

Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização.
A interação potencial com vacinas foi estudada num modelo não-clínico utilizando a hemocianina de lapa buraco de fechadura (KLH) como antigénio. A administração semanal de 100 mg/kg a macacos não teve impacto na resposta imunitária à imunização com KLH.
Para doentes em tratamento com efgartigimod alfa, geralmente, não se recomenda a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de efgartigimod alfa (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de efgartigimod alfa durante a gravidez. Sabe-se que os anticorpos, incluindo os anticorpos terapêuticos monoclonais, são ativamente transportados através da placenta (após 30 semanas de gestação) mediante ligação ao FcRn.

O efgartigimod alfa pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Como se espera que o efgartigimod alfa reduza os níveis de anticorpos maternos, e também que iniba a transferência de anticorpos maternos para o feto, prevê-se a redução da proteção passiva para o recém-nascido. Por conseguinte, devem ser considerados os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas/vivas atenuadas aos lactentes expostos a efgartigimod alfa *in utero* (ver secção 4.4).

O tratamento de mulheres grávidas com Vyvgart só deve ser considerado se o benefício clínico for superior aos riscos.

Amamentação

Não existem informações sobre a presença de efgartigimod alfa no leite humano, os efeitos sobre a criança amamentada ou os efeitos sobre a produção de leite. Não foram realizados estudos em animais sobre a transferência de efgartigimod alfa para o leite e, portanto, não se pode excluir a excreção no leite materno. Sabe-se que a IgG materna está presente no leite humano. O tratamento de mulheres a amamentar, com efgartigimod alfa, só deve ser considerado se o benefício clínico for superior aos riscos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do efgartigimod alfa na fertilidade nos seres humanos. Estudos com animais não mostraram qualquer impacto do efgartigimod alfa nos parâmetros de fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vyvgart sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas foram reações no local da injeção (33%), infeções das vias respiratórias superiores (10,7%) e infeções das vias urinárias (9,5%).

O perfil de segurança geral do Vyvgart subcutâneo foi consistente com o perfil de segurança conhecido da formulação intravenosa.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas nos ensaios clínicos e a partir de notificações pós-comercialização. Estas reações estão apresentadas por classe de sistemas de órgãos e termo preferido. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações*	Infeções das vias respiratórias superiores	Muito frequentes
	Infeções das vias urinárias	Frequentes
	Bronquite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática [a]	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Náuseas [b]	Frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração*	Reações no local da injeção [c, d]	Muito frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações*	Episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção [e]	Frequentes

* Ver parágrafo "Descrição de reações adversas selecionadas"
[a] De notificações espontâneas pós-comercialização com a via de administração intravenosa
[b] De notificações espontâneas pós-comercialização
[c] Apenas para administração por via subcutânea
[d] (por exemplo, erupção cutânea no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, dor no local da injeção)
[e] Apenas para administração por via intravenosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

No conjunto de dados agrupados de dois estudos clínicos com efgartigimod alfa subcutâneo (n = 168), todas as reações no local da injeção foram de gravidade ligeira a moderada e não levaram à descontinuação do tratamento. 44,0% (n = 74) dos doentes apresentaram uma reação no local da injeção. Em 78,4% (58/74) dos doentes, as reações no local da injeção ocorreram no prazo de 24 horas após a administração e resolveram-se sem tratamento em 85,1% (63/74) dos doentes. A incidência de reações no local da injeção foi a mais elevada no primeiro ciclo de tratamento, registada em 36,3% (61/168) dos doentes durante o primeiro ciclo de tratamento e diminuiu para 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) e 12,5% (10/80) dos doentes com o segundo, terceiro e quarto ciclos de tratamento.

Infeções

No estudo controlado por placebo ARGX-113-1704 com efgartigimod alfa intravenoso, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram infeções, e as infeções mais notificadas foram infeções das vias respiratórias superiores (10,7% [n = 9] dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 4,8% [n = 4] dos doentes tratados com placebo) e infeções das vias urinárias (9,5% [n = 8] dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 4,8% [n = 4] dos doentes tratados com placebo). Estas infeções foram de gravidade ligeira a moderada em doentes que receberam efgartigimod alfa intravenoso (≤ Grau 2 de acordo com os Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos). Globalmente, foram notificadas infeções emergentes do tratamento em 46,4% (n = 39) dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 37,3% (n = 31) dos doentes tratados com placebo. O tempo mediano desde o início do tratamento até ao surgimento das infeções

foi de 6 semanas. A incidência de infeções não aumentou com os ciclos de tratamento subsequentes. A descontinuação do tratamento ou a interrupção temporária do tratamento devido a uma infeção ocorreu em menos de 2% dos doentes.

Episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção

Foram notificados episódios de dor de cabeça associada a uma intervenção em 4,8% dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 1,2% dos doentes tratados com placebo. Foi notificado um episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção quando uma dor de cabeça foi considerada como estando temporalmente relacionada com a perfusão intravenosa de efgartigimod alfa. Todos os acontecimentos foram ligeiros ou moderados, exceto um acontecimento que foi notificado como grave (Grau 3).

Todas as outras reações adversas foram ligeiras ou moderadas, com exceção de um caso de mialgia (Grau 3).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existem sinais e sintomas específicos conhecidos de sobredosagem com efgartigimod alfa. Em caso de sobredosagem, não se espera que os acontecimentos adversos que podem ocorrer sejam diferentes dos que podem ser observados na dose recomendada. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a reações adversas e deve ser iniciado o tratamento sintomático e de suporte apropriado. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com efgartigimod alfa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA58

Mecanismo de ação

O efgartigimod alfa é um fragmento de anticorpo IgG1 humano concebido para aumentar a afinidade com o recetor Fc neonatal (FcRn). O efgartigimod alfa liga-se ao FcRn, o que resulta numa redução dos níveis de IgG circulantes, incluindo autoanticorpos IgG patogénicos. O efgartigimod alfa não afeta os níveis de outras imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE ou IgM) e não reduz os da albumina.

Os autoanticorpos IgG são a causa subjacente da patogénese da MG. Estes anticorpos afetam a transmissão neuromuscular através da ligação a recetores da acetilcolina (AChR), tirosina quinase músculo-específica (MuSK) ou proteína 4 relacionada com o recetor da lipoproteína (LRP4) de baixa densidade.

Efeitos farmacodinâmicos

Formulação intravenosa

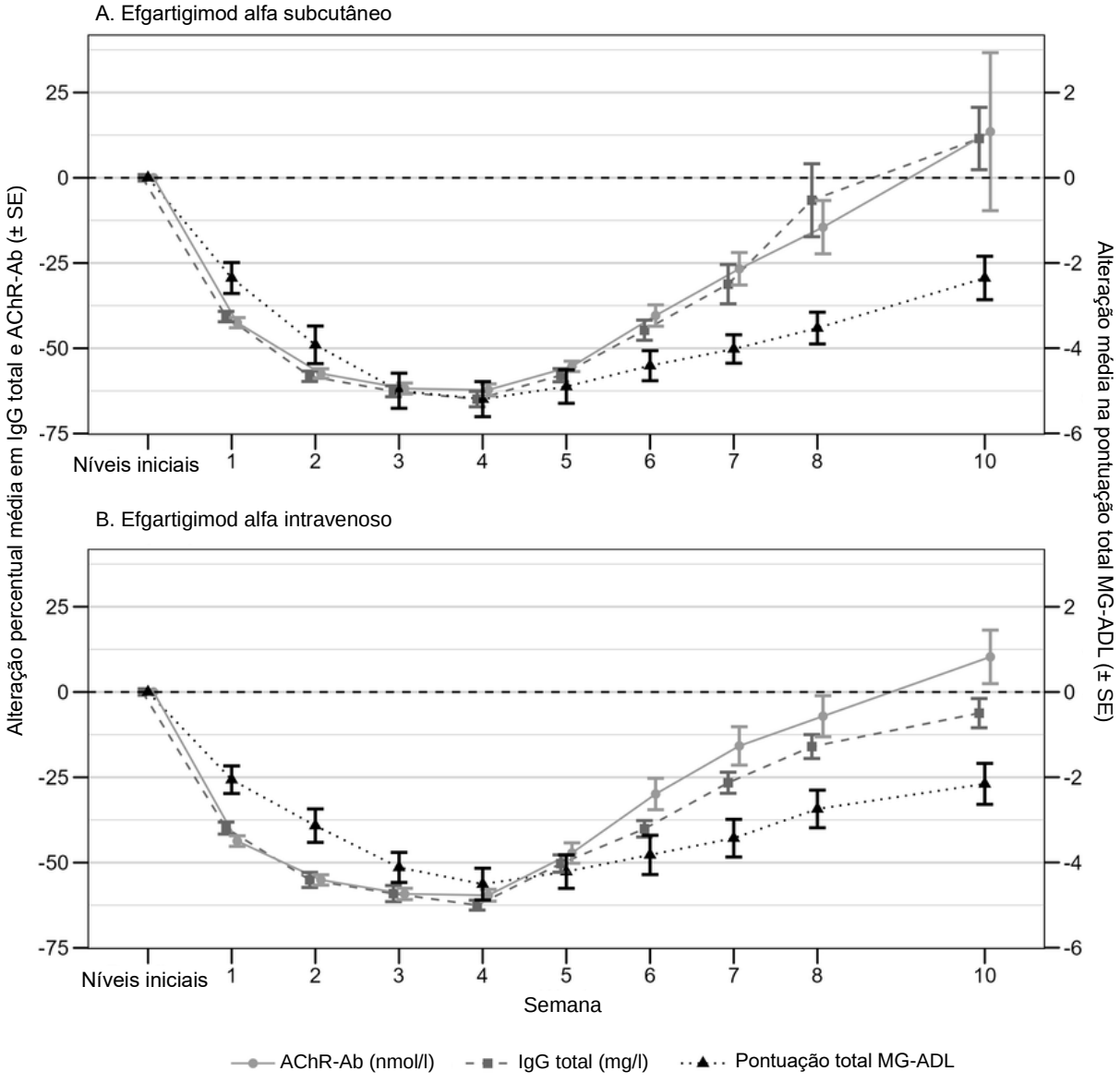
No estudo controlado por placebo com dupla ocultação em doentes com gMG ARGX-113-1704, o efgartigimod alfa 10 mg/kg administrado uma vez por semana durante 4 semanas reduziu os níveis séricos de IgG e os níveis de autoanticorpos AChR (AChR-Ab). A percentagem média máxima de

redução dos níveis totais de IgG em relação à linha de base atingiu 61% uma semana após a última perfusão do ciclo de tratamento inicial e regressou aos níveis iniciais 9 semanas após a última perfusão. Foram igualmente observados efeitos semelhantes para todos os subtipos de IgG. A redução dos níveis de AChR-Ab seguiu um curso temporal semelhante com uma percentagem média máxima de redução de 58% uma semana após a última perfusão e regresso aos níveis iniciais 7 semanas após a última perfusão. Foram observadas alterações semelhantes durante o segundo ciclo do estudo.

Formulação subcutânea

As reduções nos níveis de AChR-Ab seguiram um curso temporal comparável aos níveis totais de IgG e foram semelhantes entre os grupos de efgartigimod alfa subcutâneo e intravenoso. Foram observadas reduções percentuais médias máximas nos níveis de AChR-Ab de 62,2% e 59,6% uma semana após a última administração nos grupos de efgartigimod alfa subcutâneo e intravenoso, respetivamente. Tanto no grupo do efgartigimod alfa subcutâneo como no grupo intravenoso, a diminuição dos níveis totais de IgG e de AChR-Ab foi associada a uma resposta clínica, medida pela alteração da pontuação total MG-ADL relativamente aos níveis iniciais (ver figura 1).

Figura 1. Relação entre IgG e AChR-Ab total e a pontuação total MG-ADL na população seropositiva para AChR-Ab tratada com efgartigimod alfa subcutâneo (1A) e efgartigimod alfa intravenoso (1B) (estudo ARGX-113-2001)



Eficácia e segurança clínicas

Formulação intravenosa

A eficácia do efgartigimod alfa para o tratamento de adultos com miastenia gravis generalizada (gMG) foi estudada num ensaio aleatorizado, multicêntrico e controlado por placebo com dupla ocultação de 26 semanas (ARGX-113-1704).

Neste estudo, os doentes tiveram de satisfazer os seguintes critérios essenciais na seleção:

- Classificação clínica classe II, III ou IV da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA);
- Doentes com testes serológicos positivos ou negativos para anticorpos contra o AChR;
- Pontuação total ≥ 5 na escala MG-Atividades do dia a dia (MG-ADL);
- Em doses estáveis de tratamento da MG antes da seleção, que incluía inibidores de acetilcolinesterase (AChE), esteroides ou terapêutica imunossupressora não esteroide (NSIST), em associação ou isoladamente [NSIST incluídos, mas não limitados a azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida];
- Níveis de IgG de pelo menos 6 g/l.

Foram excluídos dos ensaios doentes com gMG da Classe V da MGFA; doentes com ausência documentada de resposta clínica à PLEX; doentes tratados com PLEX, IVIg um mês e anticorpos monoclonais seis meses antes de iniciar o tratamento; e doentes com infeção ativa (aguda ou crónica) por hepatite B, seropositividade da hepatite C e diagnóstico de SIDA.

No total, foram inscritos 167 doentes no estudo e aleatorizados para efgartigimod alfa intravenoso (n = 84) ou placebo (n = 83). As características iniciais foram semelhantes entre os grupos de tratamento, incluindo a idade mediana aquando do diagnóstico [45 (19-81) anos], sexo [a maioria era do sexo feminino; 75% (efgartigimod alfa) contra 66% (placebo)], raça [a maioria dos doentes era de raça branca; 84,4%] e tempo mediano desde o diagnóstico [8,2 anos (efgartigimod alfa) e 6,9 anos (placebo)].

A maioria dos doentes (77% em cada grupo) testou positivo para anticorpos contra AChR (AChR-Ab) e 23% dos doentes testou negativo para AChR-Ab.

Durante o estudo, mais de 80% dos doentes em cada grupo receberam inibidores AChE, mais de 70% em cada grupo de tratamento receberam esteroides e, aproximadamente, 60% em cada grupo de tratamento receberam NSIST, em doses estáveis. À entrada do estudo, aproximadamente 30% dos doentes em cada grupo de tratamento não tinham qualquer exposição prévia a NSIST.

A pontuação total mediana da MG-ADL foi de 9,0 em ambos os grupos de tratamento, e a pontuação total mediana de Miastenia Gravis quantitativa (QMG) foi de 17 e 16 nos grupos efgartigimod alfa e placebo, respetivamente.

Os doentes foram tratados com efgartigimod alfa intravenoso 10 mg/kg administrado uma vez por semana durante 4 semanas e receberam um máximo de 3 ciclos de tratamento.

A eficácia do efgartigimod alfa foi medida utilizando a escala MG-Atividades do dia a dia (MG-ADL) que avalia o impacto da gMG nas atividades diárias. Uma pontuação total varia entre 0 e 24, com as pontuações mais altas indicando mais comprometimento. Neste estudo, um doente que responde a MG-ADL foi um doente com uma redução ≥ 2 pontos na pontuação total de MG-ADL em comparação com a linha de base do ciclo de tratamento, durante pelo menos 4 semanas consecutivas com a primeira redução a ocorrer o mais tardar 1 semana após a última perfusão do ciclo.

A eficácia do efgartigimod alfa foi também medida utilizando a pontuação total de QMG que é um sistema de classificação que avalia a fraqueza muscular com uma pontuação total possível de 0 a 39, sendo que pontuações mais elevadas indicam um comprometimento mais grave. Neste estudo, um doente que responde a QMG foi um doente que teve uma redução ≥ 3 pontos na pontuação total de QMG em comparação com a linha de base do ciclo de tratamento, durante pelo menos 4 semanas

consecutivas com a primeira redução a ocorrer no máximo uma semana após a última perfusão do ciclo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a comparação da percentagem de doentes que respondem a MG-ADL durante o primeiro ciclo de tratamento (C1) entre grupos de tratamento na população AChR-Ab seropositiva.

Um importante parâmetro secundário de avaliação da eficácia foi a comparação da percentagem de doentes que respondem a QMG durante C1 entre ambos os grupos de tratamento nos doentes AChR-Ab seropositivos.

Tabela 2. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG durante o ciclo 1 na população AChR-Ab seropositiva (conjunto de análise mITT)

	População	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valor P	Diferença efgartigimod alfa-placebo (IC de 95%)
MG-ADL	AChR-Ab seropositiva	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropositiva	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = anticorpo contra o recetor da acetilcolina; MG-ADL = MG-Atividades do dia a dia;
QMG = Miastenia Gravis quantitativa; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes para os quais a observação foi notificada; N = número de doentes no conjunto de análise; IC = intervalo de confiança;
Regressão logística estratificada para o estado AChR-Ab (se aplicável), japonês/não japonês e padrão de cuidados, com referência MG-ADL como covariável/QMG como covariáveis
Valor P exato bilateral

As análises mostram que durante o segundo ciclo de tratamento, as taxas de resposta MG-ADL foram semelhantes às do primeiro ciclo de tratamento (ver Tabela 3).

Tabela 3. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG durante o ciclo 2 na população AChR-Ab seropositiva (conjunto de análise mITT)

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

AChR-Ab = anticorpo contra o recetor da acetilcolina; MG-ADL = MG-Atividades do dia a dia;
QMG = Miastenia Gravis quantitativa; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes para os quais a observação foi notificada; N = número de doentes no conjunto de análise.

Os dados mostram que o início da resposta foi observado no espaço de 2 semanas após a perfusão inicial em 37/44 (84%) doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso nos doentes que respondem a MG-ADL AChR-Ab seropositivos.

No estudo controlado por placebo com dupla ocultação (ARGX-113-1704), o período para iniciar o ciclo de tratamento subsequente, o mais cedo possível, foi de 8 semanas após a perfusão inicial do primeiro ciclo de tratamento. Na população global, o tempo médio para o segundo ciclo de tratamento no grupo do efgartigimod alfa intravenoso foi de 13 semanas (DP 5,5 semanas) e o tempo mediano foi de 10 semanas (8-26 semanas) desde a perfusão inicial do primeiro ciclo de tratamento. No estudo de extensão em regime aberto (ARGX-113-1705), o período para iniciar os ciclos de tratamento subsequentes, o mais cedo possível, foi de 7 semanas.

Nos doentes que responderam ao tratamento, a duração da melhoria clínica foi de 5 semanas em 5/44 (11%) doentes, 6-7 semanas em 14/44 (32%) doentes, 8-11 semanas em 10/44 (23%) doentes e 12 semanas ou mais em 15/44 (34%) doentes.

Formulação subcutânea

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, de grupo paralelo, com a duração de 10 semanas (ARGX-113-2001) em doentes adultos com gMG para avaliar a não inferioridade do

efeito farmacodinâmico do efgartigimod alfa subcutâneo em comparação com o efgartigimod alfa intravenoso. Os critérios de inclusão e exclusão principais foram os mesmos do estudo ARGX-113-1704.

Foi aleatorizado um total de 110 doentes que receberam um ciclo de administrações uma vez por semana durante 4 semanas de efgartigimod alfa subcutâneo 1000 mg (n = 55) ou efgartigimod alfa intravenoso 10 mg/kg (n = 55). A maioria dos doentes era positivo para anticorpos de AChR (AChR-Ab): 45 doentes (82%) no grupo de efgartigimod alfa subcutâneo e 46 doentes (84%) no grupo de efgartigimod alfa intravenoso. Todos os doentes estavam a receber doses estáveis de terapêutica MG antes do rastreio, que incluíam inibidores de AChE, esteroides ou NSIST, tanto combinados como individualmente.

As características dos níveis iniciais foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Durante o estudo, mais de 80% dos doentes em cada grupo recebeu doses estáveis de inibidores AChE, mais de 60% dos doentes em cada grupo recebeu esteroides e cerca de 40% em cada grupo de tratamento recebeu NSIST. No início do estudo, aproximadamente 56% dos doentes em cada grupo de tratamento não apresentava exposição anterior a NSIST.

O parâmetro de avaliação primário foi a comparação da percentagem de redução dos níveis totais de IgG a partir dos níveis iniciais no dia 29 entre os grupos de tratamento na população geral. Os resultados na população seropositiva para AChR-Ab demonstraram a não inferioridade do efgartigimod alfa subcutâneo em comparação com o efgartigimod alfa intravenoso (ver Tabela 4).

Tabela 4. Análise ANCOVA da percentagem de alteração dos níveis iniciais no nível de IgG total no dia 29 na população seropositiva para AChR-Ab (conjunto de análise mITT)

Efgartigimod alfa SC			**Efgartigimod alfa IV**			**Diferença entre o efgartigimod alfa SC- e efgartigimod alfa IV**		
N	**Média de LS**	**IC de 95%**	**N**	**Média de LS**	**IC de 95%**	**LS da diferença média**	**IC de 95%**	**Valor 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 = anticorpos recetores de acetilcolina; ANCOVA = análise de covariância; IC = intervalo de confiança; SC = subcutâneo; IV = intravenoso; LS = mínimos quadrados; mITT = conjunto de análise da intenção de tratamento modificado; N = número de doentes por grupo que foram incluídos na análise ANCOVA.

Os parâmetros de avaliação da eficácia secundários foram as comparações da percentagem de doentes que respondem a MG-ADL e QMG, tal como definido no estudo ARGX-113-1704, entre ambos os grupos de tratamento. Os resultados na população seropositiva para AChR-Ab são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG no dia 29 na população seropositiva para AChR-Ab (conjunto de análises mITT)

	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	**Efgartigimod alfa IV n/N (%)**	**Diferença entre o efgartigimod alfa SC- e efgartigimod alfa IV (IC de 95%)**
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 a 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 a 35,4)

AChR-Ab = anticorpos recetores de acetilcolina; MG-ADL = Atividades do dia a dia com Miastenia Grave; QMG = Miastenia Grave Quantitativa; SC = subcutâneo; IV = intravenoso; mITT = intenção de tratamento modificado; n = número de doentes aos quais foi apresentada a observação; N = número de doentes no conjunto de análise; IC = intervalo de confiança.

Os dados exploratórios demonstram que o início da resposta foi observado no prazo de 2 semanas após a administração inicial em 28/32 (88%) doentes tratados com efgartigimod alfa por via subcutânea e 27/33 (82%) doentes tratados com efgartigimod alfa por via intravenosa nos doentes que respondem a MG-ADL seropositivos para AChR-Ab.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vyvgart em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento da miastenia grave (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população, a biodisponibilidade estimada com efgartigimod alfa 1000 mg subcutâneo é de 77%.

A média de C_{trough} após 4 administrações, uma administração por semana, com efgartigimod alfa 1000 mg subcutâneo e efgartigimod alfa 10 mg/kg intravenoso foi de 22,0 µg/ml (37% CV) e de 14,9 µg/ml (43% CV), respetivamente. As AUC_{0-168h} do efgartigimod alfa após a administração de um ciclo de tratamento com 1000 mg por via subcutânea e 10 mg/kg por via intravenosa foram comparáveis.

Distribuição

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população de indivíduos saudáveis e doentes, o volume de distribuição é de 18 l.

Biotransformação

Espera-se que efgartigimod alfa seja degradado por enzimas proteolíticas em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Eliminação

A semivida terminal é de 80 a 120 horas (3 a 5 dias). Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população, a depuração é de 0,128 l/h. O peso molecular do efgartigimod alfa é de aproximadamente 54 kDa, que está no limite das moléculas que são filtradas pelos rins.

Linearidade/não linearidade

O perfil farmacocinético do efgartigimod alfa é linear, independente da dose ou do tempo, com uma acumulação mínima.

Populações especiais

Idade, sexo, raça e peso corporal
A farmacocinética do efgartigimod alfa não foi afetada pela idade (19-84 anos), sexo, raça e peso corporal.

Compromisso renal
Não foram realizados estudos farmacocinéticos dedicados em doentes com compromisso renal.

O efeito do marcador de função renal da taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] como covariável numa análise farmacocinética da população mostrou uma depuração reduzida, resultando num aumento limitado da exposição em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-89 ml/min/1,73 m^2). Não é recomendado qualquer ajuste posológico específico em doentes com compromisso renal ligeiro.

Não existem dados suficientes sobre o impacto de compromisso renal moderado (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m^2) e o impacto de compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) nos parâmetros farmacocinéticos do efgartigimod alfa.

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos farmacocinéticos dedicados em doentes com compromisso hepático.

O efeito dos marcadores da função hepática como covariáveis numa análise farmacocinética da população não mostrou qualquer impacto na farmacocinética do efgartigimod alfa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, a administração intravenosa de efgartigimod alfa não resultou em efeitos adversos na fertilidade e gravidez, nem foram observados efeitos teratogénicos até níveis de dose correspondentes a 11 vezes (ratos) e 56 vezes (coelhos) à exposição humana de 10 mg/kg com base na AUC.

Carcinogenicidade e genotoxicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico e genotóxico do efgartigimod alfa.

A hialuronidase encontra-se na maioria dos tecidos do corpo humano. Os dados não clínicos referentes à hialuronidase humana recombinante não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo os parâmetros de segurança e farmacologia. Os estudos de toxicologia reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em ratos com elevada exposição sistémica, mas não revelaram potencial teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
L-metionina,
Polissorbato 20 (E432)
Cloreto de sódio
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Se necessário, os frascos para injetáveis fechados podem ser conservados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um máximo de 3 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos para injetáveis fechados podem ser novamente colocados no frigorífico. O tempo total de conservação fora do frigorífico e à temperatura ambiente não deve exceder os 3 dias.

Do ponto de vista microbiano, exceto se o método de preparação da seringa excluir o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação para utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de Tipo I de 6 ml, com 5,6 ml de solução com rolha de borracha, selo de alumínio e tampa do tipo *flip-off* de polipropileno.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vyvgart é fornecido como uma solução, pronto a utilizar, num frasco para injetáveis de dose única.
O medicamento não precisa de diluição.
Inspecionar visualmente se o conteúdo do frasco para injetáveis é uma solução amarelada, transparente a opalescente e desprovido de partículas. Se forem observadas partículas visíveis, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado.

Depois de retirar o frasco para injetáveis do frigorífico, aguardar pelo menos 15 minutos antes da injeção para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente (ver secção 6.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1674/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 1000 mg solução injetável numa seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 1000 mg de efgartigimod alfa em 5 ml (200 mg/ml).

O efgartigimod alfa é um fragmento Fc derivado da imunoglobulina recombinante humana G1 (IgG1) produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia do ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Amarelado, transparente a opalescente, pH 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vyvgart é indicado como um suplemento à terapêutica padrão para o tratamento de doentes adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG) com positividade para os anticorpos anti-recetores da acetilcolina (AChR).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado e supervisionado por um médico experiente no tratamento de doentes com doenças neuromusculares. O primeiro ciclo de tratamento e a primeira administração do segundo ciclo de tratamento devem ser administrados por, ou sob a supervisão de um profissional de saúde. O tratamento subsequente deve ser administrado por um profissional de saúde ou pode ser administrado em casa, por um doente ou cuidador, após formação adequada na técnica de injeção subcutânea.

<u>Posologia</u>

A dose recomendada é 1000 mg a ser administrada por via subcutânea em ciclos de injeções uma vez por semana durante 4 semanas. Os ciclos de tratamento subsequentes devem ser administrados de acordo com a avaliação clínica. A frequência dos ciclos de tratamento pode variar consoante o doente (ver secção 5.1).

No programa de desenvolvimento clínico, o período para iniciar um ciclo de tratamento subsequente, o mais cedo possível, foi de 7 semanas a partir da perfusão inicial do ciclo anterior. A segurança de iniciar os ciclos subsequentes mais cedo do que 7 semanas após o início do ciclo de tratamento anterior ainda não foi estabelecida.

Para os doentes que estão atualmente a receber efgartigimod alfa por via intravenosa, pode ser utilizada a solução injetável subcutânea como alternativa. Recomenda-se a alternância entre as formulações no início de um novo ciclo de tratamento. Não estão disponíveis dados de segurança e eficácia em doentes que mudam de formulações durante o mesmo ciclo.

Dose em falta
Se não for possível proceder a uma injeção programada, o tratamento pode ser administrado até 3 dias antes ou depois da data programada. Depois disto, o regime posológico original deve ser retomado até que o ciclo de tratamento seja concluído. Se uma dose tiver de ser adiada por mais de 3 dias, a dose não deve ser administrada para garantir que duas doses consecutivas são administradas com um intervalo de, pelo menos, 3 dias.

Populações especiais

Idosos
Não são necessários ajustes posológicos em doentes com 65 anos ou mais anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Estão disponíveis dados limitados de segurança e eficácia em doentes com compromisso renal ligeiro, não sendo necessários ajustes posológicos nos doentes com compromisso renal ligeiro. Os dados de segurança e eficácia são muito limitados em doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia do efgartigimod alfa na população pediátrica não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento só deve ser administrado por injeção subcutânea. Não administrar por via intravenosa.

Depois de retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, aguardar pelo menos30 minutos antes da injeção, para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente. Uma agulha de segurança, que não está incluída na embalagem, deve ser ligada à seringa pré-cheia. Utilizar a técnica asséptica quando manusear a seringa pré-cheia e durante a administração. Não agitar a seringa pré-cheia.

Durante a administração do primeiro ciclo de tratamento e a primeira administração do segundo ciclo de tratamento com efgartigimod alfa, deve estar prontamente disponível um tratamento adequado para reações relacionadas com a injeção e de hipersensibilidade (ver secção 4.4). Os locais de injeção recomendados (abdómen) devem ser alternados e as injeções nunca podem ser dadas sobre sinais, cicatrizes ou áreas em que a pele se apresenta sensível, ferida, vermelha ou rija. O medicamento deve ser injetado durante aproximadamente 20 a 30 segundos. É possível diminuir a velocidade de administração se o doente sentir desconforto.

A primeira autoadministração deve ser sempre realizada sob a supervisão de um profissional de saúde. Após uma formação adequada sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou cuidadores podem injetar o medicamento em casa, se um profissional de saúde considerar que tal é adequado. Os doentes ou cuidadores devem ser instruídos a injetar Vyvgart de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo.
Para obter instruções completas sobre a administração do medicamento, consultar as instruções de utilização no folheto informativo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doentes da Classe V da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

O tratamento com efgartigimod alfa em doentes da Classe V da MGFA (ou seja, crise miasténica), definida como entubação com ou sem ventilação mecânica exceto no contexto de cuidados pós-operatórios de rotina, não foi estudado. A sequência de iniciação terapêutica entre as terapêuticas estabelecidas para crises de MG e o efgartigimod alfa, e as suas potenciais interações, deve ser considerada (ver secção 4.5).

Infeções

Como o efgartigimod alfa provoca uma redução transitória dos níveis de IgG, o risco de infeções pode aumentar (ver secções 4.8 e 5.1). As infeções mais frequentes observadas em ensaios clínicos foram infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas clínicos de infeções durante o tratamento com Vyvgart. Em doentes com uma infeção ativa, o risco-benefício de manter ou suspender o tratamento com efgartigimod alfa deve ser considerado até que a infeção tenha sido resolvida. Se ocorrerem infeções graves, deve ser considerado o adiamento do tratamento com efgartigimod alfa até que a infeção tenha sido resolvida.

Reações à injeção e reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações à injeção, como erupção cutânea ou prurido, nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). As reações foram ligeiras a moderadas e não levaram à descontinuação do tratamento. Foram notificados casos de reação anafilática com o efgartigimod alfa intravenoso no contexto pós-comercialização. O primeiro ciclo de tratamento e a primeira administração do segundo ciclo de tratamento têm de ser administrados sob supervisão de um profissional de saúde. Os doentes devem ser monitorizados durante 30 minutos depois da administração, para deteção de sinais e sintomas clínicos de reações à injeção. Se ocorrer uma reação, e com base na gravidade da reação, devem ser iniciadas as medidas de suporte apropriadas. As injeções subsequentes podem ser administradas com precaução, com base na avaliação clínica.
Caso se suspeite de reação anafilática, a administração de Vyvgart deve ser imediatamente descontinuada e deverá iniciar-se tratamento médico apropriado. Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade e anafiláticas e aconselhados a contactar imediatamente o seu profissional de saúde caso ocorram.

Imunizações

Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização.

A segurança da imunização com vacinas vivas ou vivas atenuadas e a resposta à imunização com estas vacinas durante o tratamento com efgartigimod alfa são desconhecidas. Para doentes em tratamento com efgartigimod alfa, geralmente, não se recomenda a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de efgartigimod alfa.

Podem ser administradas outras vacinas conforme necessário a qualquer momento durante o tratamento com efgartigimod alfa.

Imunogenicidade

No estudo controlado ativo ARGX-113-2001, foram detetados anticorpos preexistentes que se ligam ao efgartigimod alfa em 12/110 (11%) doentes com gMG. Foram detetados anticorpos anti-efgartigimod alfa em 19/55 (35%) doentes tratados com efgartigimod alfa subcutâneo em comparação com os 11/55 (20%) doentes tratados com formulação intravenosa. Foram detetados anticorpos neutralizantes em 2 (4%) doentes tratados com efgartigimod alfa subcutâneo e 2 (4%) doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso.

O impacto dos anticorpos contra efgartigimod alfa na eficácia ou segurança clínicas, na farmacocinética e farmacodinâmica não pode ser avaliado dada a baixa incidência de anticorpos neutralizantes.

Terapêuticas imunossupressoras e anti-colinesterase

Quando os imunossupressores não esteroides, os corticosteroides e as terapêuticas anti-colinesterase são reduzidos ou descontinuados, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar sinais de exacerbação da doença.

Excipientes com efeito conhecido

Sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por seringa pré-cheia, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Polissorbatos
Este medicamento contém 2,1 mg de polissorbato 80 em cada seringa, o que equivale a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O efgartigimod alfa pode diminuir as concentrações de compostos que se ligam ao recetor Fc neonatal humano (FcRn), ou seja, medicamentos de imunoglobulina, anticorpos monoclonais ou derivados de anticorpos que contenham o domínio Fc humano da subclasse IgG. Se possível, é recomendado adiar o início do tratamento com estes medicamentos por 2 semanas após a última dose de qualquer ciclo de tratamento de Vyvgart. Como precaução, os doentes que recebem Vyvgart durante o tratamento com estes medicamentos devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à resposta da eficácia pretendida desses medicamentos.

A troca de plasma, a imunoadsorção e a plasmaférese podem reduzir os níveis circulantes de efgartigimod alfa.

Todas as vacinas devem ser administradas de acordo com as diretrizes de imunização.
A interação potencial com vacinas foi estudada num modelo não-clínico utilizando a hemocianina de lapa buraco de fechadura (KLH) como antigénio. A administração semanal de 100 mg/kg a macacos não teve impacto na resposta imunitária à imunização com KLH.
Para doentes em tratamento com efgartigimod alfa, geralmente, não se recomenda a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas. Se for necessária a vacinação com vacinas vivas ou vivas atenuadas, estas vacinas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do tratamento e pelo menos 2 semanas após a última dose de efgartigimod alfa (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de efgartigimod alfa durante a gravidez. Sabe-se que os anticorpos, incluindo os anticorpos terapêuticos monoclonais, são ativamente transportados através da placenta (após 30 semanas de gestação) mediante ligação ao FcRn.

O efgartigimod alfa pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Como se espera que o efgartigimod alfa reduza os níveis de anticorpos maternos, e também que iniba a transferência de anticorpos maternos para o feto, prevê-se a redução da proteção passiva para o recém-nascido. Por conseguinte, devem ser considerados os riscos e benefícios da administração de vacinas vivas/vivas atenuadas aos lactentes expostos a efgartigimod alfa *in utero* (ver secção 4.4).

O tratamento de mulheres grávidas com Vyvgart só deve ser considerado se o benefício clínico for superior aos riscos.

Amamentação

Não existem informações sobre a presença de efgartigimod alfa no leite humano, os efeitos sobre a criança amamentada ou os efeitos sobre a produção de leite. Não foram realizados estudos em animais sobre a transferência de efgartigimod alfa para o leite e, portanto, não se pode excluir a excreção no leite materno. Sabe-se que a IgG materna está presente no leite humano. O tratamento de mulheres a amamentar, com efgartigimod alfa, só deve ser considerado se o benefício clínico for superior aos riscos.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do efgartigimod alfa na fertilidade nos seres humanos. Estudos com animais não mostraram qualquer impacto do efgartigimod alfa nos parâmetros de fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vyvgart sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas foram reações no local da injeção (33%), infeções das vias respiratórias superiores (10,7%) e infeções das vias urinárias (9,5%).

O perfil de segurança geral do Vyvgart subcutâneo foi consistente com o perfil de segurança conhecido da formulação intravenosa.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas nos ensaios clínicos e a partir de notificações pós-comercialização. Estas reações estão apresentadas por classe de sistemas de órgãos e termo preferido. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100), raros (≥ 1/10 000, < 1/1000) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1. Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Infeções e infestações*	Infeções das vias respiratórias superiores	Muito frequentes
	Infeções das vias urinárias	Frequentes
	Bronquite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reação anafilática [a]	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Náuseas [b]	Frequentes
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração*	Reações no local da injeção [c, d]	Muito frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações*	Episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção [e]	Frequentes

* Ver parágrafo "Descrição de reações adversas selecionadas"
[a] De notificações espontâneas pós-comercialização com a via de administração intravenosa
[b] De notificações espontâneas pós-comercialização
[c] Apenas para administração por via subcutânea
[d] (por exemplo, erupção cutânea no local da injeção, eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, dor no local da injeção)
[e] Apenas para administração por via intravenosa

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações no local da injeção

No conjunto de dados agrupados de dois estudos clínicos com efgartigimod alfa subcutâneo (n = 168), todas as reações no local da injeção foram de gravidade ligeira a moderada e não levaram à descontinuação do tratamento. 44,0% (n = 74) dos doentes apresentaram uma reação no local da injeção. Em 78,4% (58/74) dos doentes, as reações no local da injeção ocorreram no prazo de 24 horas após a administração e resolveram-se sem tratamento em 85,1% (63/74) dos doentes. A incidência de reações no local da injeção foi a mais elevada no primeiro ciclo de tratamento, registada em 36,3% (61/168) dos doentes durante o primeiro ciclo de tratamento e diminuiu para 20,1% (30/149), 15,4% (18/117) e 12,5% (10/80) dos doentes com o segundo, terceiro e quarto ciclos de tratamento.

Infeções

No estudo controlado por placebo ARGX-113-1704 com efgartigimod alfa intravenoso, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram infeções, e as infeções mais notificadas foram infeções das vias respiratórias superiores (10,7% [n = 9] dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 4,8% [n = 4] dos doentes tratados com placebo) e infeções das vias urinárias (9,5% [n = 8] dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 4,8% [n = 4] dos doentes tratados com placebo). Estas infeções foram de gravidade ligeira a moderada em doentes que receberam efgartigimod alfa intravenoso (≤ Grau 2 de acordo com os Critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos). Globalmente, foram notificadas infeções emergentes do tratamento em 46,4% (n = 39) dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 37,3% (n = 31) dos doentes tratados com placebo. O tempo mediano desde o início do tratamento até ao surgimento das infeções foi de 6 semanas. A incidência de infeções não aumentou com os ciclos de tratamento subsequentes. A descontinuação do tratamento ou a interrupção temporária do tratamento devido a uma infeção ocorreu em menos de 2% dos doentes.

Episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção

Foram notificados episódios de dor de cabeça associada a uma intervenção em 4,8% dos doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso e 1,2% dos doentes tratados com placebo. Foi notificado um episódio de dor de cabeça associada a uma intervenção quando uma dor de cabeça foi considerada

como estando temporalmente relacionada com a perfusão intravenosa de efgartigimod alfa. Todos os acontecimentos foram ligeiros ou moderados, exceto um acontecimento que foi notificado como grave (Grau 3).

Todas as outras reações adversas foram ligeiras ou moderadas, com exceção de um caso de mialgia (Grau 3).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existem sinais e sintomas específicos conhecidos de sobredosagem com efgartigimod alfa.
Em caso de sobredosagem, não se espera que os acontecimentos adversos que podem ocorrer sejam diferentes dos que podem ser observados na dose recomendada. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a reações adversas e deve ser iniciado o tratamento sintomático e de suporte apropriado. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com efgartigimod alfa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA58

Mecanismo de ação

O efgartigimod alfa é um fragmento de anticorpo IgG1 humano concebido para aumentar a afinidade com o recetor Fc neonatal (FcRn). O efgartigimod alfa liga-se ao FcRn, o que resulta numa redução dos níveis de IgG circulantes, incluindo autoanticorpos IgG patogénicos. O efgartigimod alfa não afeta os níveis de outras imunoglobulinas (IgA, IgD, IgE ou IgM) e não reduz os da albumina.

Os autoanticorpos IgG são a causa subjacente da patogénese da MG. Estes anticorpos afetam a transmissão neuromuscular através da ligação a recetores da acetilcolina (AChR), tirosina quinase músculo-específica (MuSK) ou proteína 4 relacionada com o recetor da lipoproteína (LRP4) de baixa densidade.

Efeitos farmacodinâmicos

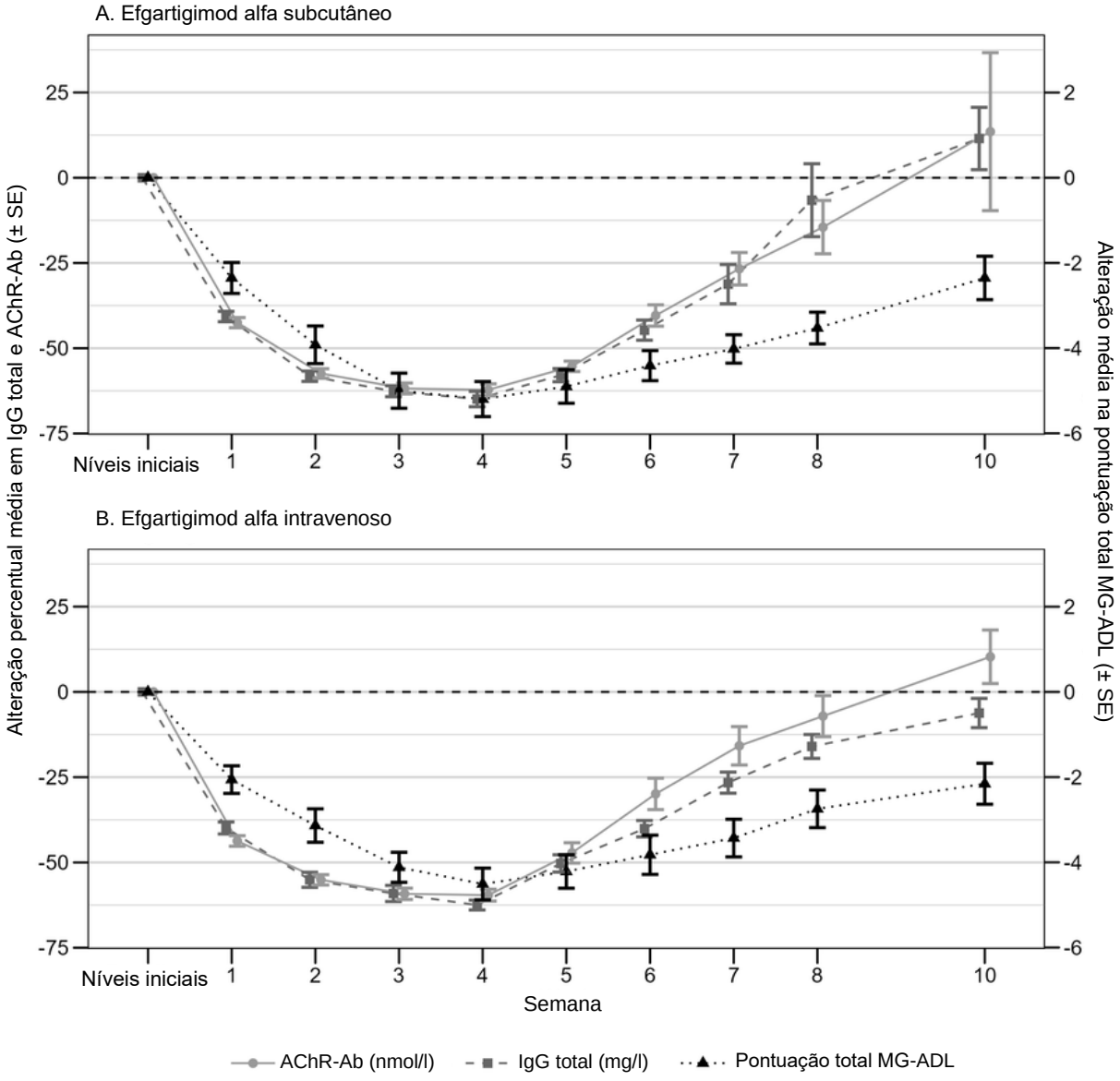
Formulação intravenosa

No estudo controlado por placebo com dupla ocultação em doentes com gMG ARGX-113-1704, o efgartigimod alfa 10 mg/kg administrado uma vez por semana durante 4 semanas reduziu os níveis séricos de IgG e os níveis de autoanticorpos AChR (AChR-Ab). A percentagem média máxima de redução dos níveis totais de IgG em relação à linha de base atingiu 61% uma semana após a última perfusão do ciclo de tratamento inicial e regressou aos níveis iniciais 9 semanas após a última perfusão. Foram igualmente observados efeitos semelhantes para todos os subtipos de IgG. A redução dos níveis de AChR-Ab seguiu um curso temporal semelhante com uma percentagem média máxima de redução de 58% uma semana após a última perfusão e regresso aos níveis iniciais 7 semanas após a última perfusão. Foram observadas alterações semelhantes durante o segundo ciclo do estudo.

Formulação subcutânea

As reduções nos níveis de AChR-Ab seguiram um curso temporal comparável aos níveis totais de IgG e foram semelhantes entre os grupos de efgartigimod alfa subcutâneo e intravenoso. Foram observadas reduções percentuais médias máximas nos níveis de AChR-Ab de 62,2% e 59,6% uma semana após a última administração nos grupos de efgartigimod alfa subcutâneo e intravenoso, respetivamente. Tanto no grupo do efgartigimod alfa subcutâneo como no grupo intravenoso, a diminuição dos níveis totais de IgG e de AChR-Ab foi associada a uma resposta clínica, medida pela alteração da pontuação total MG-ADL relativamente aos níveis iniciais (ver figura 1).

Figura 1. Relação entre IgG e AChR-Ab total e a pontuação total MG-ADL na população seropositiva para AChR-Ab tratada com efgartigimod alfa subcutâneo (1A) e efgartigimod alfa intravenoso (1B) (estudo ARGX-113-2001)



<u>Eficácia e segurança clínicas</u>

Formulação intravenosa

A eficácia do efgartigimod alfa para o tratamento de adultos com miastenia gravis generalizada (gMG) foi estudada num ensaio aleatorizado, multicêntrico e controlado por placebo com dupla ocultação de 26 semanas (ARGX-113-1704).

Neste estudo, os doentes tiveram de satisfazer os seguintes critérios essenciais na seleção:

- Classificação clínica classe II, III ou IV da *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA);
- Doentes com testes serológicos positivos ou negativos para anticorpos contra o AChR;
- Pontuação total ≥ 5 na escala MG-Atividades do dia a dia (MG-ADL);
- Em doses estáveis de tratamento da MG antes da seleção, que incluía inibidores de acetilcolinesterase (AChE), esteroides ou terapêutica imunossupressora não esteroide (NSIST), em associação ou isoladamente [NSIST incluídos, mas não limitados a azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil e ciclofosfamida];
- Níveis de IgG de pelo menos 6 g/l.

Foram excluídos dos ensaios doentes com gMG da Classe V da MGFA; doentes com ausência documentada de resposta clínica à PLEX; doentes tratados com PLEX, IVIg um mês e anticorpos monoclonais seis meses antes de iniciar o tratamento; e doentes com infeção ativa (aguda ou crónica) por hepatite B, seropositividade da hepatite C e diagnóstico de SIDA.

No total, foram inscritos 167 doentes no estudo e aleatorizados para efgartigimod alfa intravenoso (n = 84) ou placebo (n = 83). As características iniciais foram semelhantes entre os grupos de tratamento, incluindo a idade mediana aquando do diagnóstico [45 (19-81) anos], sexo [a maioria era do sexo feminino; 75% (efgartigimod alfa) contra 66% (placebo)], raça [a maioria dos doentes era de raça branca; 84,4%] e tempo mediano desde o diagnóstico [8,2 anos (efgartigimod alfa) e 6,9 anos (placebo)].

A maioria dos doentes (77% em cada grupo) testou positivo para anticorpos contra AChR (AChR-Ab) e 23% dos doentes testou negativo para AChR-Ab.

Durante o estudo, mais de 80% dos doentes em cada grupo receberam inibidores AChE, mais de 70% em cada grupo de tratamento receberam esteroides e, aproximadamente, 60% em cada grupo de tratamento receberam NSIST, em doses estáveis. À entrada do estudo, aproximadamente 30% dos doentes em cada grupo de tratamento não tinham qualquer exposição prévia a NSIST.

A pontuação total mediana da MG-ADL foi de 9,0 em ambos os grupos de tratamento, e a pontuação total mediana de Miastenia Gravis quantitativa (QMG) foi de 17 e 16 nos grupos efgartigimod alfa e placebo, respetivamente.

Os doentes foram tratados com efgartigimod alfa intravenoso 10 mg/kg administrado uma vez por semana durante 4 semanas e receberam um máximo de 3 ciclos de tratamento.

A eficácia do efgartigimod alfa foi medida utilizando a escala MG-Atividades do dia a dia (MG-ADL) que avalia o impacto da gMG nas atividades diárias. Uma pontuação total varia entre 0 e 24, com as pontuações mais altas indicando mais comprometimento. Neste estudo, um doente que responde a MG-ADL foi um doente com uma redução ≥ 2 pontos na pontuação total de MG-ADL em comparação com a linha de base do ciclo de tratamento, durante pelo menos 4 semanas consecutivas com a primeira redução a ocorrer o mais tardar 1 semana após a última perfusão do ciclo.

A eficácia do efgartigimod alfa foi também medida utilizando a pontuação total de QMG que é um sistema de classificação que avalia a fraqueza muscular com uma pontuação total possível de 0 a 39, sendo que pontuações mais elevadas indicam um comprometimento mais grave. Neste estudo, um doente que responde a QMG foi um doente que teve uma redução ≥ 3 pontos na pontuação total de QMG em comparação com a linha de base do ciclo de tratamento, durante pelo menos 4 semanas consecutivas com a primeira redução a ocorrer no máximo uma semana após a última perfusão do ciclo.

O parâmetro primário de avaliação da eficácia foi a comparação da percentagem de doentes que respondem a MG-ADL durante o primeiro ciclo de tratamento (C1) entre grupos de tratamento na população AChR-Ab seropositiva.

Um importante parâmetro secundário de avaliação da eficácia foi a comparação da percentagem de doentes que respondem a QMG durante C1 entre ambos os grupos de tratamento nos doentes AChR-Ab seropositivos.

Tabela 2. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG durante o ciclo 1 na população AChR-Ab seropositiva (conjunto de análise mITT)

	População	Efgartigimod alfa n/N (%)	Placebo n/N (%)	Valor P	Diferença efgartigimod alfa-placebo (IC de 95%)
MG-ADL	AChR-Ab seropositiva	44/65 (67,7)	19/64 (29,7)	< 0,0001	38,0 (22,1; 54,0)
QMG	AChR-Ab seropositiva	41/65 (63,1)	9/64 (14,1)	< 0,0001	49,0 (34,5; 63,5)

AChR-Ab = anticorpo contra o recetor da acetilcolina; MG-ADL = MG-Atividades do dia a dia;
QMG = Miastenia Gravis quantitativa; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes para os quais a observação foi notificada; N = número de doentes no conjunto de análise; IC = intervalo de confiança;
Regressão logística estratificada para o estado AChR-Ab (se aplicável), japonês/não japonês e padrão de cuidados, com referência MG-ADL como covariável/QMG como covariáveis
Valor P exato bilateral

As análises mostram que durante o segundo ciclo de tratamento, as taxas de resposta MG-ADL foram semelhantes às do primeiro ciclo de tratamento (ver Tabela 3).

Tabela 3. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG durante o ciclo 2 na população AChR-Ab seropositiva (conjunto de análise mITT)

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

AChR-Ab = anticorpo contra o recetor da acetilcolina; MG-ADL = MG-Atividades do dia a dia;
QMG = Miastenia Gravis quantitativa; mITT = intenção de tratar modificada; n = número de doentes para os quais a observação foi notificada; N = número de doentes no conjunto de análise.

Os dados mostram que o início da resposta foi observado no espaço de 2 semanas após a perfusão inicial em 37/44 (84%) doentes tratados com efgartigimod alfa intravenoso nos doentes que respondem a MG-ADL AChR-Ab seropositivos.

No estudo controlado por placebo com dupla ocultação (ARGX-113-1704), o período para iniciar o ciclo de tratamento subsequente, o mais cedo possível, foi de 8 semanas após a perfusão inicial do primeiro ciclo de tratamento. Na população global, o tempo médio para o segundo ciclo de tratamento no grupo do efgartigimod alfa intravenoso foi de 13 semanas (DP 5,5 semanas) e o tempo mediano foi de 10 semanas (8-26 semanas) desde a perfusão inicial do primeiro ciclo de tratamento. No estudo de extensão em regime aberto (ARGX-113-1705), o período para iniciar os ciclos de tratamento subsequentes, o mais cedo possível, foi de 7 semanas.

Nos doentes que responderam ao tratamento, a duração da melhoria clínica foi de 5 semanas em 5/44 (11%) doentes, 6-7 semanas em 14/44 (32%) doentes, 8-11 semanas em 10/44 (23%) doentes e 12 semanas ou mais em 15/44 (34%) doentes.

Formulação subcutânea

Foi realizado um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, de grupo paralelo, com a duração de 10 semanas (ARGX-113-2001) em doentes adultos com gMG para avaliar a não inferioridade do efeito farmacodinâmico do efgartigimod alfa subcutâneo em comparação com o efgartigimod alfa intravenoso. Os critérios de inclusão e exclusão principais foram os mesmos do estudo ARGX-113-1704.

Foi aleatorizado um total de 110 doentes que receberam um ciclo de administrações uma vez por semana durante 4 semanas de efgartigimod alfa subcutâneo 1000 mg (n = 55) ou efgartigimod alfa intravenoso 10 mg/kg (n = 55). A maioria dos doentes era positivo para anticorpos de AChR

(AChR-Ab): 45 doentes (82%) no grupo de efgartigimod alfa subcutâneo e 46 doentes (84%) no grupo de efgartigimod alfa intravenoso. Todos os doentes estavam a receber doses estáveis de terapêutica MG antes do rastreio, que incluíam inibidores de AChE, esteroides ou NSIST, tanto combinados como individualmente.

As características dos níveis iniciais foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Durante o estudo, mais de 80% dos doentes em cada grupo recebeu doses estáveis de inibidores AChE, mais de 60% dos doentes em cada grupo recebeu esteroides e cerca de 40% em cada grupo de tratamento recebeu NSIST. No início do estudo, aproximadamente 56% dos doentes em cada grupo de tratamento não apresentava exposição anterior a NSIST.

O parâmetro de avaliação primário foi a comparação da percentagem de redução dos níveis totais de IgG a partir dos níveis iniciais no dia 29 entre os grupos de tratamento na população geral. Os resultados na população seropositiva para AChR-Ab demonstraram a não inferioridade do efgartigimod alfa subcutâneo em comparação com o efgartigimod alfa intravenoso (ver Tabela 4).

Tabela 4. Análise ANCOVA da percentagem de alteração dos níveis iniciais no nível de IgG total no dia 29 na população seropositiva para AChR-Ab (conjunto de análise mITT)

Efgartigimod alfa SC			**Efgartigimod alfa IV**			**Diferença entre o efgartigimod alfa SC- e efgartigimod alfa IV**		
N	**Média de LS**	**IC de 95%**	**N**	**Média de LS**	**IC de 95%**	**LS da diferença média**	**IC de 95%**	**Valor 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 = anticorpos recetores de acetilcolina; ANCOVA = análise de covariância; IC = intervalo de confiança; SC = subcutâneo; IV = intravenoso; LS = mínimos quadrados; mITT = conjunto de análise da intenção de tratamento modificado; N = número de doentes por grupo que foram incluídos na análise ANCOVA.

Os parâmetros de avaliação da eficácia secundários foram as comparações da percentagem de doentes que respondem a MG-ADL e QMG, tal como definido no estudo ARGX-113-1704, entre ambos os grupos de tratamento. Os resultados na população seropositiva para AChR-Ab são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Doentes que respondem a MG-ADL e QMG no dia 29 na população seropositiva para AChR-Ab (conjunto de análises mITT)

	Efgartigimod alfa SC n/N (%)	**Efgartigimod alfa IV n/N (%)**	**Diferença entre o efgartigimod alfa SC- e efgartigimod alfa IV (IC de 95%)**
MG-ADL	32/45 (71,1)	33/46 (71,7)	-0,6 (-19,2 a 17,9)
QMG	31/45 (68,9)	24/45 (53,3)	15,6 (-4,3 a 35,4)

AChR-Ab = anticorpos recetores de acetilcolina; MG-ADL = Atividades do dia a dia com Miastenia Grave; QMG = Miastenia Grave Quantitativa; SC = subcutâneo; IV = intravenoso; mITT = intenção de tratamento modificado; n = número de doentes aos quais foi apresentada a observação; N = número de doentes no conjunto de análise; IC = intervalo de confiança.

Os dados exploratórios demonstram que o início da resposta foi observado no prazo de 2 semanas após a administração inicial em 28/32 (88%) doentes tratados com efgartigimod alfa por via subcutânea e 27/33 (82%) doentes tratados com efgartigimod alfa por via intravenosa nos doentes que respondem a MG-ADL seropositivos para AChR-Ab.

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Vyvgart em um ou mais subgrupos da população pediátrica em tratamento da miastenia grave (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população, a biodisponibilidade estimada com efgartigimod alfa 1000 mg subcutâneo é de 77%.

A média de C_{trough} após 4 administrações, uma administração por semana, com efgartigimod alfa 1000 mg subcutâneo e efgartigimod alfa 10 mg/kg intravenoso foi de 22,0 µg/ml (37% CV) e de 14,9 µg/ml (43% CV), respetivamente. As AUC_{0-168h} do efgartigimod alfa após a administração de um ciclo de tratamento com 1000 mg por via subcutânea e 10 mg/kg por via intravenosa foram comparáveis.

Distribuição

Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população de indivíduos saudáveis e doentes, o volume de distribuição é de 18 l.

Biotransformação

Espera-se que efgartigimod alfa seja degradado por enzimas proteolíticas em pequenos peptídeos e aminoácidos.

Eliminação

A semivida terminal é de 80 a 120 horas (3 a 5 dias). Com base na análise dos dados farmacocinéticos da população, a depuração é de 0,128 l/h. O peso molecular do efgartigimod alfa é de aproximadamente 54 kDa, que está no limite das moléculas que são filtradas pelos rins.

Linearidade/não linearidade

O perfil farmacocinético do efgartigimod alfa é linear, independente da dose ou do tempo, com uma acumulação mínima.

Populações especiais

Idade, sexo, raça e peso corporal
A farmacocinética do efgartigimod alfa não foi afetada pela idade (19-84 anos), sexo, raça e peso corporal.

Compromisso renal
Não foram realizados estudos farmacocinéticos dedicados em doentes com compromisso renal.

O efeito do marcador de função renal da taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] como covariável numa análise farmacocinética da população mostrou uma depuração reduzida, resultando num aumento limitado da exposição em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60-89 ml/min/1,73 m^2). Não é recomendado qualquer ajuste posológico específico em doentes com compromisso renal ligeiro.

Não existem dados suficientes sobre o impacto de compromisso renal moderado (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m^2) e o impacto de compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2) nos parâmetros farmacocinéticos do efgartigimod alfa.

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos farmacocinéticos dedicados em doentes com compromisso hepático.

O efeito dos marcadores da função hepática como covariáveis numa análise farmacocinética da população não mostrou qualquer impacto na farmacocinética do efgartigimod alfa.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida.

Em estudos de reprodução em ratos e coelhos, a administração intravenosa de efgartigimod alfa não resultou em efeitos adversos na fertilidade e gravidez, nem foram observados efeitos teratogénicos até níveis de dose correspondentes a 11 vezes (ratos) e 56 vezes (coelhos) à exposição humana de 10 mg/kg com base na AUC.

Carcinogenicidade e genotoxicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico e genotóxico do efgartigimod alfa.

A hialuronidase encontra-se na maioria dos tecidos do corpo humano. Os dados não clínicos referentes à hialuronidase humana recombinante não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, incluindo os parâmetros de segurança e farmacologia. Os estudos de toxicologia reprodutiva com rHuPH20 revelaram toxicidade embriofetal em ratos com elevada exposição sistémica, mas não revelaram potencial teratogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20)
Cloridrato de L-arginina
L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
L-metionina,
Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Os doentes podem conservar a seringa pré-cheia fechada à temperatura ambiente na embalagem de origem até 30 ºC durante um período único até 1 mês depois de a retirarem do frigorífico ou até à data de validade, consoante o que ocorrer primeiro.

Do ponto de vista microbiano, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação para utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml de solução numa seringa pré-cheia de dose única (vidro de tipo I) com uma rolha de borracha e tampa com ponta de borracha.

Tamanho da embalagem:
1 seringa pré-cheia.
4 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Vyvgart é fornecido como uma solução, pronto a utilizar, numa seringa pré-cheia de dose única.
O medicamento não precisa de diluição.

Inspecionar visualmente se o conteúdo da seringa pré-cheia tem uma cor amarelada, transparente a opalescente e desprovido de partículas. Se forem observadas partículas visíveis, a seringa pré-cheia não pode ser utilizada.

Depois de retirar a seringa pré-cheia do frigorífico, aguardar pelo menos 30 minutos antes da injeção para permitir que a solução atinja a temperatura ambiente (ver secção 4.2). Após a preparação para a injeção, esta deve ser administrada imediatamente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Reino Unido

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

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth NH 03801
Estados Unidos da América

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
efgartigimod alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

400 mg/20 ml
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de efgartigimod alfa

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado; hidrogenofosfato dissódico, anidro; cloreto de sódio; cloridrato de arginina; polissorbato 80; água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após a diluição.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1674/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vyvgart 20 mg/ml concentrado estéril
efgartigimod alfa
Para via intravenosa após a diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

400 mg/20 ml

6. OUTROS

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Não agitar.

Conservar na embalagem de origem.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 1000 mg solução injetável
efgartigimod alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis contém 1000 mg/5,6 ml de efgartigimod alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hialuronidase humana recombinante, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, polissorbato 20, cloreto de sódio, sacarose, água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1674/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

vyvgart 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vyvgart 1000 mg solução injetável
efgartigimod alfa
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5,6 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 1000 mg solução injetável em seringa pré-cheia
efgartigimod alfa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Uma seringa pré-cheia contém 1000 mg de efgartigimod alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Hialuronidase humana recombinante, cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, polissorbato 80, cloreto de sódio, sacarose, água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 seringa pré-cheia
4 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.
Não agitar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1674/003 1 seringa pré-cheia
EU/1/22/1674/004 4 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

vyvgart 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS

TEXTO NO SUPORTE DO TABULEIRO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vyvgart 1000 mg de solução injetável em seringa pré-cheia
efgartigimod alfa

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

argenx (como no logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Para informações sobre a conservação, consultar o folheto informativo.
Não agitar.
Apenas para utilização única.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DA SERINGA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Vyvgart 1000 mg solução injetável
efgartigimod alfa
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Vyvgart 20 mg/ml concentrado para solução para perfusão
efgartigimod alfa

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vyvgart e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Vyvgart
3. Como utilizar Vyvgart
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vyvgart
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vyvgart e para que é utilizado

O que é Vyvgart
Vyvgart contém a substância ativa efgartigimod alfa. O efgartigimod alfa liga-se a uma proteína no corpo chamada recetor Fc neonatal (FcRn) e bloqueia-a. Ao bloquear o FcRn, o efgartigimod alfa diminui o nível de autoanticorpos IgG, que são proteínas do sistema imunitário que atacam partes do próprio corpo de uma pessoa por engano.

O que é Vyvgart e para que é utilizado
Vyvgart é utilizado juntamente com a terapêutica padrão para tratar adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG), uma doença autoimune que causa fraqueza muscular. A gMG pode afetar múltiplos grupos musculares em todo o corpo. A doença também pode levar a falta de ar, cansaço extremo e dificuldades em engolir.

Em doentes com gMG, os autoanticorpos IgG atacam e danificam as proteínas nos nervos chamadas recetores da acetilcolina. Devido a estes danos, os nervos não são capazes de fazer com que os músculos se contraiam tão bem como o normal, levando à fraqueza muscular e à dificuldade de movimento. Ao ligar-se à proteína FcRn e reduzindo os níveis de autoanticorpos, Vyvgart pode melhorar a capacidade dos músculos se contraírem e reduzir os sintomas da doença e o seu impacto nas atividades diárias.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Vyvgart

Não utilize Vyvgart
- se tem alergia ao efgartigimod alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de utilizar Vyvgart.

Classe V da MGFA
O seu médico não lhe pode receitar este medicamento se estiver ligado a um ventilador devido a fraqueza muscular causada por gMG (crise miasténica).

Infeções
O tratamento com Vyvgart pode reduzir a sua resistência natural às infeções. Por essa razão, antes de iniciar Vyvgart, informe o seu médico se tiver alguma infeção.

Reações à perfusão e reações alérgicas
Vyvgart contém uma proteína que pode causar reações como erupção na pele ou comichão em algumas pessoas. Vyvgart pode provocar uma reação anafilática (uma reação alérgica grave). Se tiver reações alérgicas, tais como inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte a deglutição ou respiração, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção cutânea durante ou após a perfusão, informe imediatamente o seu médico.
Será monitorizado para detetar sinais de uma reação à perfusão ou reação alérgica durante e 1 hora após o tratamento.

Imunizações (vacinações)
Informe o seu médico se tiver recebido uma vacina nas últimas 4 semanas, ou se planeia ser vacinado num futuro próximo.

Crianças e adolescentes
Não administrar este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade porque a segurança e a eficácia de Vyvgart não foram estabelecidas nesta população.

Idosos
Não são necessárias precauções especiais para o tratamento de doentes com mais de 65 anos de idade.

Outros medicamentos e Vyvgart
Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se espera que Vyvgart influencie a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Vyvgart contém sódio
Este medicamento contém 67,2 mg de sódio (componente principal do sal para cozinhar/de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto equivale a 3,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Este medicamento será preparado para administração com solução contendo sódio. Tal deve ser considerado no que diz respeito à ingestão total de sódio do doente por dia com base em todas as fontes.

Vyvgart contém polissorbato
Este medicamento contém 4,1 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis, o que equivale a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Vyvgart

O tratamento será administrado pelo seu médico ou outro profissional de saúde. O seu profissional de saúde irá primeiro diluir o medicamento. A diluição será administrada a partir de um saco de gotejamento através de um tubo diretamente para uma das suas veias ao longo de 1 hora.

Que dose de Vyvgart irá receber e com que frequência
A dose que recebe dependerá do seu peso corporal, e será administrada em ciclos de uma perfusão por semana durante 4 semanas. O seu médico determinará quando são necessários mais ciclos de tratamento. As instruções para o profissional de saúde sobre a utilização correta deste medicamento são fornecidas no final deste documento.

Se receber mais Vyvgart do que deveria
Se suspeitar que lhe foi acidentalmente administrada uma dose de Vyvgart superior à receitada, contacte o seu médico para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de uma marcação para receber Vyvgart
Caso se esqueça de comparecer a uma marcação, contacte imediatamente o seu médico para aconselhamento e veja a secção abaixo "Se parar de utilizar Vyvgart".

Se parar de utilizar Vyvgart
Interromper ou parar o tratamento com Vyvgart pode fazer com que os seus sintomas de gMG voltem. Fale com o seu médico antes de parar a administração de Vyvgart. O seu médico irá falar consigo sobre os possíveis efeitos indesejáveis e riscos. O seu médico também vai querer monitorizá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.
O seu médico irá falar consigo sobre os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe os riscos e benefícios de Vyvgart antes do tratamento.

Informe imediatamente o seu médico se observar:
Sinais de uma reação alérgica grave (reação anafilática), tais como inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte engolir ou respirar, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção cutânea durante ou após a perfusão.
Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo, peça ao seu médico que lhe explique o que são.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- infeções do nariz e da garganta (vias respiratórias superiores)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- dor ou uma sensação de ardor ao urinar, que pode ser um sinal de infeção das vias urinárias
- inflamação das vias respiratórias nos pulmões (bronquite)
- dores musculares (mialgia)
- dor de cabeça durante ou após a administração de Vyvgart
- náuseas.

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- Reações alérgicas durante ou após a perfusão:
  - inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte a deglutição ou respiração, falta de ar

- pele pálida, pulsação fraca e rápida ou sensação de perda de consciência
- erupção cutânea, comichão ou urticária repentina.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vyvgart

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis e/ou se o líquido no frasco para injetáveis estiver descolorado.

O medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição e a perfusão (gota-a-gota) deve ser concluída no prazo de 4 horas após a diluição. Deixar que o medicamento diluído atinja a temperatura ambiente antes da administração. A perfusão deve ser concluída no prazo de 4 horas após a remoção do frigorífico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyvgart
A substância ativa é o efgartigimod alfa.
- Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 400 mg de efgartigimod alfa (20 mg/ml).

Os outros componentes são:
- dihidrogenofosfato de sódio, mono-hidratado
- hidrogenofosfato dissódico, anidro
- cloreto de sódio
- cloridrato de arginina
- polissorbato 80 (E433)
- água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Vyvgart e conteúdo da embalagem
Vyvgart é apresentado como um concentrado estéril para perfusão intravenosa (IV) (20 ml num frasco para injetáveis – apresentação unitária).
Vyvgart é um líquido. É incolor a ligeiramente amarelo, transparente a quase transparente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

Fabricante
Propharma Group The Netherlands
Schipholweg 73
2316 ZL Leiden
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Luxembourg/Luxemburgo
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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização para profissionais de saúde para o manuseamento de Vyvgart

1. Como é fornecido Vyvgart?

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de efgartigimod alfa a uma concentração de 20 mg/ml, para diluir em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

2. Antes da administração

A reconstituição e a diluição devem ser realizadas de acordo com as regras de boas práticas, especialmente no que respeita à assepsia.

Vyvgart deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado usando uma técnica assética.

Utilizando a fórmula da tabela abaixo, calcular o seguinte:

- A dose de Vyvgart necessária com base no peso corporal do doente para a dose recomendada de 10 mg/kg. Para doentes com peso superior a 120 kg, usar um peso corporal de 120 kg para calcular a dose. A dose máxima total por perfusão é de 1200 mg. Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de efgartigimod alfa na concentração de 20 mg/ml.
- O número de frascos para injetáveis necessários.
- O volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume total de medicamento diluído é de 125 ml.

Tabela 1. Fórmula

Passo 1 – Calcular a dose (mg)	10 mg/kg x peso (kg)
Passo 2 – Calcular o volume de concentrado (ml)	dose (mg) ÷ 20 mg/ml
Passo 3 – Calcular o número de frascos para injetáveis	volume de concentrado (ml) ÷ 20 ml
Passo 4 – Calcular o volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (ml)	125 ml – volume de concentrado (ml)

3. Preparação e administração

- Não administrar Vyvgart sob a forma de injeção intravenosa direta ou bólus.
- Vyvgart só deve ser administrado através de perfusão intravenosa, tal como descrito a seguir.

Preparação

- Inspecionar visualmente se o conteúdo do frasco para injetáveis é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelo, e desprovido de partículas. Se forem observadas partículas visíveis e/ou se o líquido no frasco para injetáveis estiver descolorado, o frasco tem de ser eliminado. Não agitar os frascos para injetáveis.
- Utilizando uma técnica assética durante toda a preparação da solução diluída:
  - Retirar suavemente a quantidade necessária de Vyvgart do número apropriado de frascos para injetáveis com uma seringa e agulha estéreis. Deitar fora quaisquer frascos para injetáveis parcialmente usados ou vazios.
  - Transferir a dose calculada de medicamento para um saco para perfusão.

- Diluir o medicamento retirado adicionando a quantidade calculada de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) de modo a obter um volume total de 125 ml.
- Inverter suavemente o saco para perfusão com o medicamento diluído **sem agitar**, para assegurar que o medicamento e o diluente ficam bem misturados.

- A solução de efgartigimod alfa diluída em solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) pode ser administrada utilizando sacos de polietileno (PE), cloreto de polivinilo (PVC), acetato de vinil etileno (EVA) e sacos de copolímero de etileno/polipropileno (sacos de poliolefinas), bem como com linhas de perfusão de PE, PVC e poliuretano/polipropileno, juntamente com filtros de poliuretano (PUR) ou PVC com membrana do filtro de polietersulfona (PES) ou fluoreto de polivinilideno (PVDF).

Administração

- Vyvgart deve ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa por um profissional de saúde. Não administrar sob a forma de injeção direta ou bólus.
- Inspecionar visualmente a solução para verificar a presença de partículas antes da administração.
- Administrar por perfusão o total de 125 ml de medicamento diluído durante 1 hora usando um filtro de 0,2 µm. Administrar a quantidade total da solução. Após a administração do medicamento, a linha deve ser limpa com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
- Administrar imediatamente após a diluição e completar a perfusão da solução diluída no prazo de 4 horas após a diluição.
- A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de diluição excluir os riscos de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador. Não congelar. Deixar que o medicamento diluído atinja a temperatura ambiente antes da administração. Completar a perfusão no prazo de 4 horas após remoção do frigorífico. O medicamento diluído não deve ser aquecido de qualquer outra forma que não seja através do ar ambiente.
- Em caso de reações à perfusão, a perfusão deve ser administrada a uma velocidade mais lenta, interrompida ou descontinuada.
- Não devem ser injetados outros medicamentos em portas laterais de perfusão ou misturados com Vyvgart.

4. Manuseamento e conservação especiais

Conservar os frascos para injetáveis no frigorífico (2 °C - 8 °C) até ao momento da utilização.
Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”.
O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Folheto informativo: Informação para o doente

Vyvgart 1000 mg solução injetável
efgartigimod alfa

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vyvgart e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Vyvgart
3. Como utilizar Vyvgart
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vyvgart
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vyvgart e para que é utilizado

O que é Vyvgart
Vyvgart contém a substância ativa efgartigimod alfa. O efgartigimod alfa liga-se a uma proteína no corpo chamada recetor Fc neonatal (FcRn) e bloqueia-a. Ao bloquear o FcRn, o efgartigimod alfa diminui o nível de autoanticorpos da imunoglobulina G (IgG), que são proteínas do sistema imunitário que atacam partes do próprio corpo de uma pessoa por engano.

O que é Vyvgart e para que é utilizado
Vyvgart é utilizado juntamente com a terapêutica padrão para tratar adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG), uma doença autoimune que causa fraqueza muscular. A gMG pode afetar múltiplos grupos musculares em todo o corpo. A doença também pode levar a falta de ar, cansaço extremo e dificuldades em engolir.

Em doentes com gMG, os autoanticorpos IgG atacam e danificam as proteínas nos nervos chamadas recetores da acetilcolina. Devido a estes danos, os nervos não são capazes de fazer com que os músculos se contraiam tão bem como o normal, levando à fraqueza muscular e à dificuldade de movimento. Ao ligar-se à proteína FcRn e reduzindo os níveis de autoanticorpos, Vyvgart pode melhorar a capacidade dos músculos se contraírem e reduzir os sintomas da doença e o seu impacto nas atividades diárias.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Vyvgart

Não utilize Vyvgart
- se tem alergia ao efgartigimod alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de utilizar Vyvgart.

Classe V da MGFA
O seu médico não lhe pode receitar este medicamento se estiver ligado a um ventilador devido a fraqueza muscular causada por gMG (crise miasténica).

Infeções
O tratamento com Vyvgart pode reduzir a sua resistência natural às infeções. Por essa razão, antes de iniciar Vyvgart, informe o seu médico se tiver alguma infeção.

Reações à injeção e reações alérgicas
Vyvgart contém uma proteína que pode causar reações como erupção na pele ou comichão em algumas pessoas. Vyvgart pode provocar uma reação anafilática (uma reação alérgica grave). Se tiver reações alérgicas, tais como inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte engolir ou respirar, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção cutânea durante ou após a injeção, informe imediatamente o seu médico.

Imunizações (vacinações)
Informe o seu médico se tiver recebido uma vacina nas últimas 4 semanas, ou se planeia ser vacinado num futuro próximo.

Crianças e adolescentes
Não administrar este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade porque a segurança e a eficácia de Vyvgart não foram estabelecidas nesta população.

Idosos
Não são necessárias precauções especiais para o tratamento de doentes com mais de 65 anos de idade.

Outros medicamentos e Vyvgart
Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se espera que Vyvgart influencie a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Vyvgart contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Vyvgart contém polissorbato
Este medicamento contém 2,7 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, o que equivale a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Vyvgart

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dose de Vyvgart irá receber e com que frequência
A dose recomendada é 1000 mg, administrada em ciclos de uma injeção por semana durante 4 semanas. O seu médico determinará quando são necessários mais ciclos de tratamento.

Se já estiver a receber tratamento com Vyvgart intravenoso e desejar fazer a transição para Vyvgart subcutâneo, deve receber a injeção subcutânea em vez da perfusão intravenosa no início do ciclo de tratamento seguinte.

Injeção de Vyvgart
Vyvgart é administrado por injeção sob a pele (*subcutânea*). Você e o seu médico devem decidir se, após formação adequada, você ou o seu cuidador pode injetar Vyvgart. A primeira autoinjeção deve ser efetuada na presença do profissional de saúde. É importante não tentar injetar Vyvgart antes de receber formação por parte de um profissional de saúde.

Se você ou o seu cuidador injetar Vyvgart, deve ler atentamente e seguir as Instruções de administração no final deste folheto (ver **"Instruções de utilização importantes"**). Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver alguma dúvida sobre como administrar uma injeção a si próprio.

Se utilizar mais Vyvgart do que deveria
Uma vez que o Vyvgart é apresentado num frasco para injetáveis de dose única, é improvável que receba mais do que deveria. No entanto, se está preocupado, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de uma dose ou de uma marcação para receber Vyvgart
Mantenha-se a par da sua próxima dose. É importante utilizar Vyvgart exatamente como prescrito pelo seu médico.

- Se se esquecer da sua dose nos três dias seguintes à data em que deveria tomá-la, tome a sua dose assim que se lembrar e depois siga o seu esquema posológico original.
- Se se esquecer da sua dose por mais de três dias, pergunte ao seu médico quando deve tomar a próxima dose.
- Caso se esqueça de comparecer a uma marcação, contacte imediatamente o seu médico para aconselhamento.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Vyvgart
Interromper ou parar o tratamento com Vyvgart pode fazer com que os seus sintomas de gMG voltem. Fale com o seu médico antes de parar a administração de Vyvgart. O seu médico irá falar consigo sobre os possíveis efeitos indesejáveis e riscos. O seu médico também vai querer monitorizá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.
O seu médico irá falar consigo sobre os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe os riscos e benefícios de Vyvgart antes do tratamento.

Informe imediatamente o seu médico se observar:
Sinais de uma reação alérgica grave (reação anafilática), tais como inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte engolir ou respirar, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção cutânea durante ou após a injeção.

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo, peça ao seu médico que lhe explique o que são.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- infeções do nariz e da garganta (vias respiratórias superiores)
- reações no local onde foi dada a injeção, que podem incluir vermelhidão, comichão, dor. Estas reações no local da injeção são geralmente ligeiras a moderadas e ocorrem, geralmente, até um dia após a injeção.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- dor ou uma sensação de ardor ao urinar, que pode ser um sinal de infeção das vias urinárias
- inflamação das vias respiratórias nos pulmões (bronquite)
- dores musculares (mialgia)
- náuseas.

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- reações alérgicas durante ou após a injeção:
  - inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte a deglutição ou respiração, falta de ar
  - pele pálida, pulsação fraca e rápida ou sensação de perda de consciência
  - erupção cutânea, comichão ou urticária repentina.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vyvgart

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.
Se necessário, os frascos para injetáveis fechados podem ser conservados à temperatura ambiente (até 30 ºC) durante um máximo de 3 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem ser novamente colocados no frigorífico. O tempo total de conservação fora do frigorífico e à temperatura ambiente não deve exceder os 3 dias.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyvgart
- A substância ativa é o efgartigimod alfa. Cada frasco para injetáveis contém 1000 mg de efgartigimod alfa em 5,6 ml. Cada ml contém 180 mg de efgartigimod alfa.

- Os outros componentes são: Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratada, L-metionina, polissorbato 20 (E432), cloreto de sódio, sacarose, água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Vyvgart contém sódio”.

Qual o aspeto de Vyvgart e conteúdo da embalagem
Vyvgart está pronto a utilizar, é uma solução ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente, fornecida como uma solução injetável subcutânea.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 Societé Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfogr@argenx.com

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

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

Luxembourg/Luxemburgo
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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

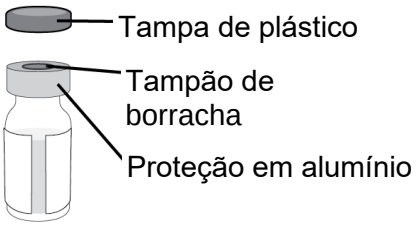
Instruções de utilização importantes
Vyvgart 1000 mg solução injetável
efgartigimod alfa
Via subcutânea

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.
Certifique-se de que lê e compreende estas instruções de utilização antes de injetar Vyvgart.
Se pretender que a administração de Vyvgart seja realizada por si ou pelo seu cuidador, irá receber formação sobre como injetar Vyvgart pelo seu profissional de saúde. Antes de utilizar Vyvgart pela primeira vez, o seu profissional de saúde deve mostrar-lhe, a si ou ao seu cuidador, como preparar e injetar Vyvgart corretamente. É necessário que você ou o seu cuidador realize uma demonstração adequada de autoadministração sob a supervisão de um profissional de saúde. É importante que não tente injetar o medicamento até ter recebido formação e que, você ou o seu cuidador, tenha a certeza de que compreende como utilizar Vyvgart. Pergunte ao seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida.

Informações importantes que tem de saber antes de injetar Vyvgart por via subcutânea
- **Apenas para utilização por via subcutânea.**
- O frasco para injetáveis é de utilização única. **Não** guarde os frascos, mesmo que não estejam vazios.
- **Não** utilize um frasco para injetáveis se observar uma turvação invulgar ou partículas visíveis. O medicamento deve ter um aspeto ligeiramente amarelo, límpido ou ligeiramente turvo.
- **Não** agite o frasco durante o manuseamento.
- **Não** utilize frascos danificados ou sem tampa protetora. Comunique e devolva à farmácia os frascos danificados ou sem tampa.

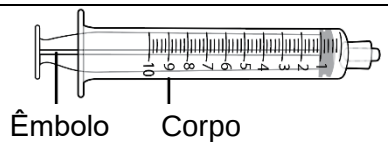
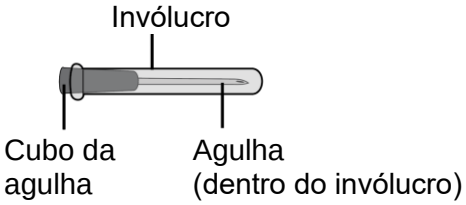
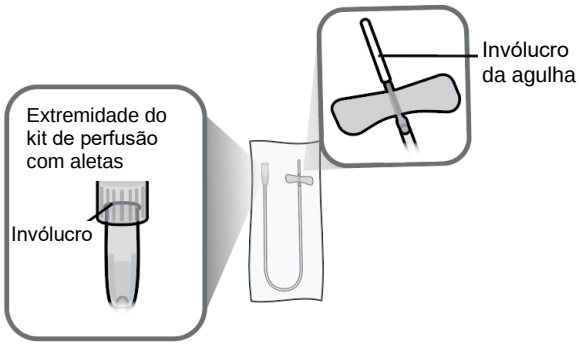
Como conservar Vyvgart
- Conservar no frigorífico (2 ºC-8 ºC).
- **Não** congelar.
- Se necessário, os frascos para injetáveis fechados podem ser conservados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um máximo de 3 dias. Após a conservação à temperatura ambiente, os frascos fechados podem ser novamente colocados no frigorífico. O tempo total de conservação fora do frigorífico e à temperatura ambiente não deve exceder os 3 dias.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Conteúdo da embalagem

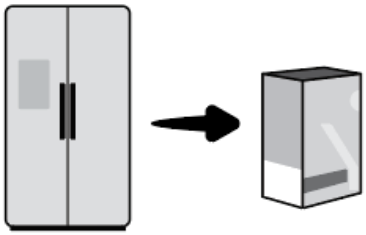
1 frasco para injetáveis contendo Vyvgart	
Folheto informativo e instruções de utilização do Vyvgart	

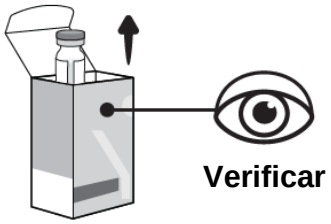
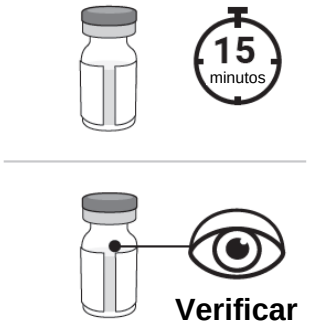
Materiais adicionais não incluídos

Conservar os materiais adicionais à temperatura ambiente num local seco

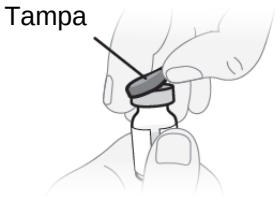
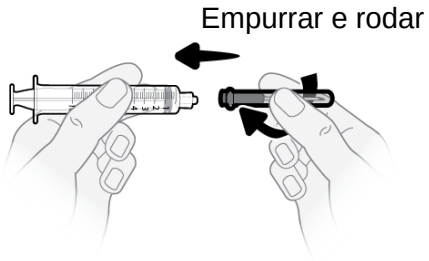
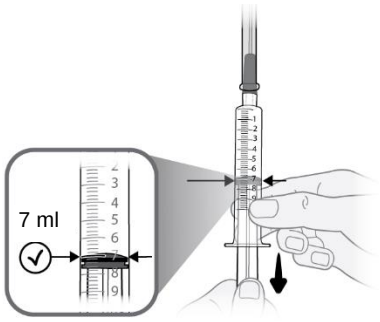
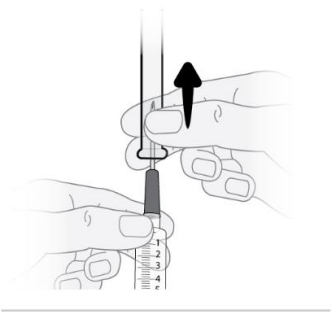
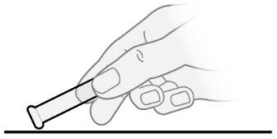
Compressas de álcool	
Seringa de 10 ml	
Agulha de transferência de calibre 18, ≥ 38 mm de comprimento	
Kit de perfusão com aletas de calibre 25, tubagem de 30 cm, volume máximo de purga de 0,4 ml	
Gaze esterilizada	
Penso adesivo	
Recipiente para objetos cortantes	

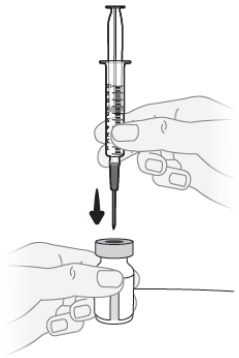
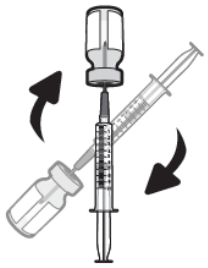
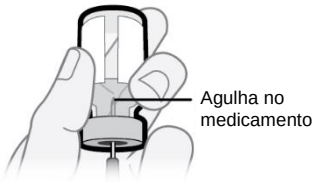
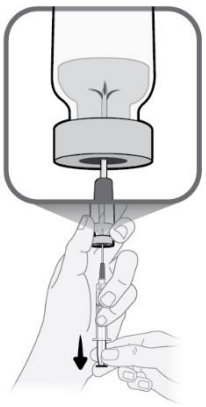
Preparação dos materiais

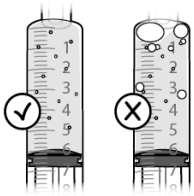
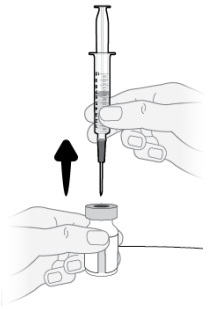
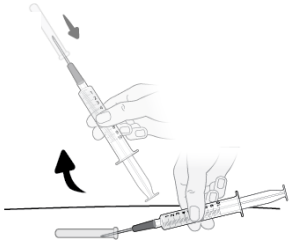
Passo 1 Retire a embalagem do frasco para injetáveis do frigorífico.	

Passo 2 Retire o frasco para injetáveis da embalagem e verifique: • se o frasco está rachado, partido, sem a tampa protetora ou se apresenta quaisquer sinais de danos. • se o prazo de validade expirou. Se alguma das condições acima não for cumprida, **não** injete e comunique esta informação à farmácia.	
Passo 3 Aguarde, pelo menos, 15 minutos para que o frasco para injetáveis aqueça naturalmente até atingir a temperatura ambiente. Verifique se o medicamento dentro do frasco para injetáveis se apresenta ligeiramente amarelo, transparente ou ligeiramente turvo e sem partículas visíveis. • **Não** tente aquecer o frasco para injetáveis de outra forma que não seja deixá-lo à temperatura ambiente. • **Não** agite o frasco para injetáveis.	
Passo 4 Reúna todos os materiais adicionais que se seguem: • 2 compressas de álcool • 1 seringa de 10 ml • 1 agulha de transferência de calibre 18 • 1 kit de perfusão com aletas de calibre 25 x 30 cm • 1 gaze esterilizada • 1 penso adesivo • 1 recipiente para objetos cortantes (ver Passo 28)	
Passo 5 **5a.** Limpe o local de trabalho. **5b.** Lave as mãos com sabão e seque-as bem.	5a) 5b)

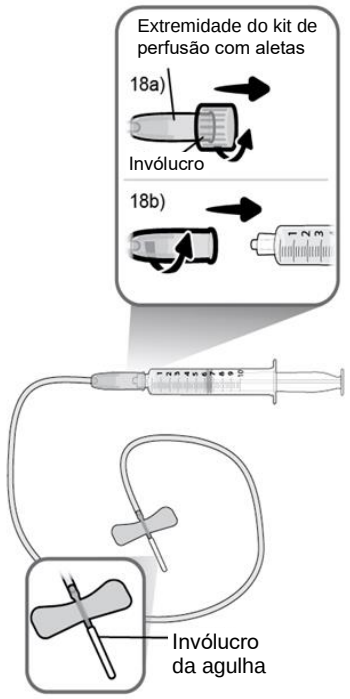
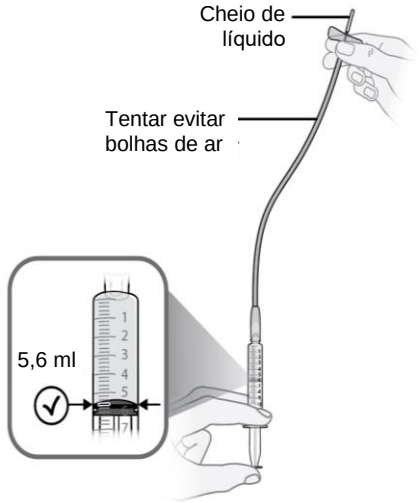
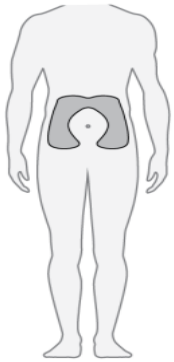
Preparar a seringa

Passo 6 Retire a tampa protetora de plástico de tipo flip-off do frasco para injetáveis. A proteção em alumínio deve permanecer no lugar.	
Passo 7 Limpe o tampão de borracha com uma compressa de álcool nova. Deixe secar naturalmente durante, pelo menos, 30 segundos. **Não** sopre no tampão de borracha.	
Passo 8 Desembale a seringa e a agulha de transferência. Empurre a agulha de transferência para a seringa e rode-a no sentido dos ponteiros do relógio até a agulha estar firmemente ligada à seringa. **Não** toque na ponta da seringa ou na base da agulha para evitar germes e risco de infeção.	
Passo 9 Puxe lentamente o êmbolo para trás e introduza ar na seringa, até 7 ml.	
Passo 10 **10a.** Segure a seringa no cubo da agulha, onde a seringa se liga à agulha. **10b.** Segure o invólucro da agulha de transferência e puxe-o cuidadosamente para fora, afastando-o do seu corpo. **10c.** Coloque o invólucro da agulha de transferência numa superfície limpa e plana. • **Não** deite fora o invólucro. Será necessário voltar a colocar o invólucro na agulha de transferência após a utilização. Manter a agulha esterilizada: • **Não** toque na agulha ou na ponta da agulha. • **Não** coloque a agulha sobre nenhuma superfície depois de retirar o invólucro da agulha.	10b)  10c) 

Passo 11 Mantenha o frasco na vertical sobre uma superfície plana e insira a agulha de transferência através do centro do tampão de borracha desinfetado. **Não** perfure o tampão de borracha do frasco para injetáveis mais do que uma vez, para evitar fugas.	
Passo 12 Vire o frasco para injetáveis ao contrário, mantendo a agulha de transferência dentro do frasco.	
Passo 13 **13a.** Certifique-se de que a agulha de transferência dentro do frasco para injetáveis está a apontar diretamente para cima, com a ponta da agulha acima da solução medicamentosa. **13b.** Empurre cuidadosamente o êmbolo para injetar todo o ar da seringa no espaço vazio acima da solução medicamentosa no frasco para injetáveis. **13c.** Mantenha o dedo a pressionar o êmbolo da seringa. **Não** injete ar na solução medicamentosa, uma vez que tal poderia criar bolhas de ar ou espuma.	
Passo 14 Encha a seringa da seguinte forma: **14a.** Mantenha o dedo a pressionar o êmbolo da seringa e faça deslizar a ponta da agulha de transferência para dentro da solução medicamentosa no gargalo do frasco (junto à tampa do frasco), de modo que a ponta da agulha fique completamente coberta pela solução. **14b.** Puxe lentamente o êmbolo para trás, mantendo a ponta da agulha de transferência na solução para evitar bolhas de ar e espuma na seringa. **Encha a seringa com todo o conteúdo do frasco.**	14a)  14b) 

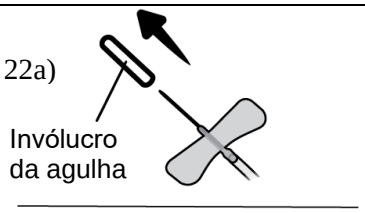
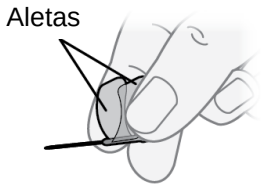
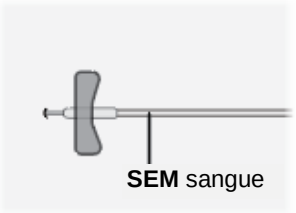
Passo 15 Remova as bolhas de ar grandes, se existirem. **15a.** Mantenha a agulha de transferência no frasco e verifique se existem bolhas de ar grandes na seringa. **15b.** Remova as bolhas de ar grandes batendo suavemente no corpo da seringa com os dedos até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa. **15c.** Mova a ponta da agulha de transferência para cima da solução medicamentosa e pressione lentamente o êmbolo para cima, para empurrar as bolhas de ar para fora da seringa. **15d.** Para retirar qualquer resto de solução medicamentosa do frasco para injetáveis, volte a introduzir a ponta da agulha de transferência na solução e puxe lentamente o êmbolo para trás até ter todo o conteúdo do frasco para injetáveis na seringa. **15e.** Repita os passos acima até ter removido as bolhas de ar grandes. Se não for possível retirar todo o líquido do frasco para injetáveis, coloque o frasco na vertical para conseguir chegar à quantidade restante.	15c) 15e) 
Passo 16 **16a.** Coloque o frasco para injetáveis na vertical e retire a seringa e a agulha de transferência de dentro do frasco para injetáveis. **16b.** Com uma mão, introduza a agulha de transferência no invólucro e levante rapidamente para cobrir a agulha. **16c.** Depois de a agulha de transferência estar coberta, rode o invólucro da agulha de transferência sobre a seringa para a fixar completamente.	16a)  16b)  16c)
Passo 17 **17a.** Puxe e rode cuidadosamente a agulha de transferência no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio para a retirar da seringa. **17b.** Deite fora (elimine) a agulha de transferência no recipiente para objetos cortantes.	17a) 17b)

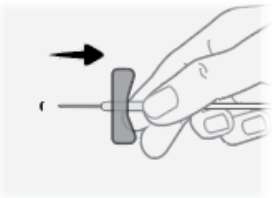
Preparar a injeção de Vyvgart

Passo 18 **18a.** Retire a tampa da extremidade do kit de perfusão com aletas. **18b.** Empurre e rode cuidadosamente a extremidade do kit de perfusão com aletas no sentido dos ponteiros do relógio na seringa até o kit ficar firmemente ligado à seringa. A configuração final da seringa deve ser parecida com a apresentada na figura à direita. • **Não** toque na ponta da seringa. • **Não** remova o invólucro da agulha.	
Passo 19 **19a.** Encha a tubagem do kit de perfusão com aletas, empurrando cuidadosamente o êmbolo da seringa até o êmbolo estar na marca dos 5,6 ml. Deverá ver algum líquido na extremidade da agulha. **19b.** Coloque a seringa e o kit de perfusão com aletas sobre uma superfície limpa e plana. **Não** limpe qualquer excesso de solução medicamentosa expelida pelo kit de perfusão durante o enchimento da tubagem.	
Passo 20 Escolha um local de injeção • no abdómen (zona da barriga) a uma distância de, pelo menos, 5 cm do umbigo. Escolha um local de injeção diferente de cada vez que injetar (alternar o local), para diminuir o desconforto. Nota: **Não** injete em áreas onde a pele esteja vermelha, ferida, sensível, rígida, ou em áreas onde existam sinais ou cicatrizes.	

Passo 21 Desinfete o local da injeção com uma compressa de álcool nova. Utilize um movimento circular e limpe de dentro para fora. Deixe o local secar ao ar durante, pelo menos, 30 segundos. **Não** toque no local da injeção após a desinfeção.	

Injetar Vyvgart

Passo 22 **22a.** Retire cuidadosamente o invólucro da agulha do kit de perfusão com aletas. **22b.** Dobre as aletas do kit de perfusão para cima e segure as aletas entre o polegar e o indicador, com a agulha por baixo das aletas. Nota: Para evitar infeções, certifique-se de que a agulha não entra em contacto com nada antes da inserção na pele.	22a)  22b) 
Passo 23 Com a mão livre, aperte uma prega de pele previamente desinfetada à volta do local de injeção e puxe a pele para cima. Pegue em pele suficiente para criar uma "tenda" para inserir a agulha. **Não** aperte demasiado a pele para evitar nódoas negras.	
Passo 24 Introduza a agulha no meio da zona da pele que apertou, num ângulo de cerca de 45 graus. Nota: A agulha deve entrar suavemente na pele. Se sentir resistência, puxe ligeiramente a agulha para trás.	
Passo 25 Verifique o kit de perfusão. Verifique se não há sangue. Importante: Se surgir sangue, puxe a agulha ligeiramente para trás sem a retirar da pele.	

Passo 26 Injete empurrando o êmbolo da seringa com uma pressão constante até não restar qualquer medicamento na seringa. Isto corresponde à injeção da dose recomendada de 5,6 ml. Normalmente, a injeção demora cerca de 30 a 90 segundos. Nota: • Se sentir desconforto, ou se algum medicamento fluir novamente para a tubagem de perfusão, pode injetar mais lentamente. • Ficará algum líquido remanescente na tubagem de perfusão, que não é injetado. Isto é normal e o medicamento restante pode ser deitado fora.	
Passo 27 **27a.** Depois de toda a solução ter sido injetada, retire a agulha da pele. **27b.** Cubra o local da injeção com um penso esterilizado, como um penso adesivo. Nota: Se observar uma pequena gota de sangue depois de retirar a agulha, **não** se preocupe. Isto pode acontecer se a agulha ferir a pele durante a remoção. Limpe o sangue com um pedaço de gaze esterilizada e aplique uma ligeira pressão. Não devem ocorrer mais hemorragias. Aplique um penso esterilizado para cobrir o local.	

Eliminar o Vyvgart

Passo 28 Deite fora (elimine) o kit de perfusão com aletas (com a agulha e a seringa ainda anexadas) e o frasco para injetáveis no recipiente para objetos cortantes. Se **não** tiver um recipiente para objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico, caso cumpra os seguintes requisitos: • Fabricado em plástico resistente; • Possibilidade de ser fechado com uma tampa estanque e resistente a perfurações, sem que os objetos cortantes possam vazar; • Vertical e estável; • Resistente a fugas; • Devidamente rotulado com um aviso de que existem resíduos perigosos no interior do recipiente. Elimine o recipiente completo, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde ou farmacêutico. Nota: Manter sempre o recipiente para objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.	

Folheto informativo: Informação para o doente

Vyvgart 1000 mg solução injetável em seringa pré-cheia
efgartigimod alfa

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Vyvgart e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Vyvgart
3. Como utilizar Vyvgart
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Vyvgart
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Vyvgart e para que é utilizado

O que é Vyvgart
Vyvgart contém a substância ativa efgartigimod alfa. O efgartigimod alfa liga-se a uma proteína no corpo chamada recetor Fc neonatal (FcRn) e bloqueia-a. Ao bloquear o FcRn, o efgartigimod alfa diminui o nível de autoanticorpos da imunoglobulina G (IgG), que são proteínas do sistema imunitário que atacam partes do próprio corpo de uma pessoa por engano.

O que é Vyvgart e para que é utilizado
Vyvgart é utilizado juntamente com a terapêutica padrão para tratar adultos com Miastenia Gravis generalizada (gMG), uma doença autoimune que causa fraqueza muscular. A gMG pode afetar múltiplos grupos musculares em todo o corpo. A doença também pode levar a falta de ar, cansaço extremo e dificuldades em engolir.

Em doentes com gMG, os autoanticorpos IgG atacam e danificam as proteínas nos nervos chamadas recetores da acetilcolina. Devido a estes danos, os nervos não são capazes de fazer com que os músculos se contraiam tão bem como o normal, levando à fraqueza muscular e à dificuldade de movimento. Ao ligar-se à proteína FcRn e reduzindo os níveis de autoanticorpos, Vyvgart pode melhorar a capacidade dos músculos se contraírem e reduzir os sintomas da doença e o seu impacto nas atividades diárias.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Vyvgart

Não utilize Vyvgart
- se tem alergia ao efgartigimod alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico antes de utilizar Vyvgart.

Classe V da MGFA
O seu médico não lhe pode receitar este medicamento se estiver ligado a um ventilador devido a fraqueza muscular causada por gMG (crise miasténica).

Infeções
O tratamento com Vyvgart pode reduzir a sua resistência natural às infeções. Por essa razão, antes de iniciar Vyvgart, informe o seu médico se tiver alguma infeção.

Reações à injeção e reações alérgicas
Vyvgart contém uma proteína que pode causar reações como erupção na pele ou comichão em algumas pessoas. Vyvgart pode provocar uma reação anafilática (uma reação alérgica grave). Se tiver reações alérgicas, tais como inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte engolir ou respirar, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção cutânea durante ou após a injeção, informe imediatamente o seu médico.

Imunizações (vacinações)
Informe o seu médico se tiver recebido uma vacina nas últimas 4 semanas, ou se planeia ser vacinado num futuro próximo.

Crianças e adolescentes
Não administrar este medicamento a crianças com menos de 18 anos de idade porque a segurança e a eficácia de Vyvgart não foram estabelecidas nesta população.

Idosos
Não são necessárias precauções especiais para o tratamento de doentes com mais de 65 anos de idade.

Outros medicamentos e Vyvgart
Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Não se espera que Vyvgart influencie a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Vyvgart contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio porseringa, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Vyvgart contém polissorbato
Este medicamento contém 2,1 mg de polissorbato 80 em cada seringa, o que equivale a 0,4 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia conhecida.

3. Como utilizar Vyvgart

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dose de Vyvgart irá receber e com que frequência
A dose recomendada é 1000 mg, administrada em ciclos de uma injeção por semana durante 4 semanas. O seu médico determinará quando são necessários mais ciclos de tratamento.

Se já estiver a receber tratamento com Vyvgart intravenoso e desejar fazer a transição para Vyvgart subcutâneo, deve receber a injeção subcutânea em vez da perfusão intravenosa no início do ciclo de tratamento seguinte.

Injeção de Vyvgart
Vyvgart é administrado por injeção sob a pele (*subcutânea*). Você e o seu médico devem decidir se, após formação adequada, você ou o seu cuidador pode injetar Vyvgart. A primeira autoinjeção deve ser efetuada na presença do profissional de saúde. É importante não tentar injetar Vyvgart antes de receber formação por parte de um profissional de saúde.

Se você ou o seu cuidador injetar Vyvgart, deve ler atentamente e seguir as Instruções de administração no final deste folheto (ver **"Instruções de utilização importantes"**). Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver alguma dúvida sobre como administrar uma injeção a si próprio.

Se utilizar mais Vyvgart do que deveria
Uma vez que o Vyvgart é apresentado numa seringa pré-cheia de dose única, é improvável que receba mais do que deveria. No entanto, se está preocupado, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de uma dose ou de uma marcação para receber Vyvgart
Mantenha-se a par da sua próxima dose. É importante utilizar Vyvgart exatamente como prescrito pelo seu médico.

- Se se esquecer da sua dose nos três dias seguintes à data em que deveria tomá-la, tome a sua dose assim que se lembrar e depois siga o seu esquema posológico original.
- Se se esquecer da sua dose por mais de três dias, pergunte ao seu médico quando deve tomar a próxima dose.
- Caso se esqueça de comparecer a uma marcação, contacte imediatamente o seu médico para aconselhamento.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Vyvgart
Interromper ou parar o tratamento com Vyvgart pode fazer com que os seus sintomas de gMG voltem. Fale com o seu médico antes de parar a administração de Vyvgart. O seu médico irá falar consigo sobre os possíveis efeitos indesejáveis e riscos. O seu médico também vai querer monitorizá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.
O seu médico irá falar consigo sobre os efeitos indesejáveis possíveis e explicar-lhe os riscos e benefícios de Vyvgart antes do tratamento.

Informe imediatamente o seu médico se observar:
Sinais de uma reação alérgica grave (reação anafilática), tais como inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte engolir ou respirar, falta de ar, sensação de perda de consciência ou erupção cutânea durante ou após a injeção.

Se não tiver a certeza do que são os efeitos indesejáveis abaixo, peça ao seu médico que lhe explique o que são.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)
- infeções do nariz e da garganta (vias respiratórias superiores)
- reações no local onde foi dada a injeção, que podem incluir vermelhidão, comichão, dor. Estas reações no local da injeção são geralmente ligeiras a moderadas e ocorrem, geralmente, até um dia após a injeção.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- dor ou uma sensação de ardor ao urinar, que pode ser um sinal de infeção das vias urinárias
- inflamação das vias respiratórias nos pulmões (bronquite)
- dores musculares (mialgia)
- náuseas.

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
- reações alérgicas durante ou após a injeção:
  - inchaço do rosto, lábios, garganta ou língua que dificulte a deglutição ou respiração, falta de ar
  - pele pálida, pulsação fraca e rápida ou sensação de perda de consciência
  - erupção cutânea, comichão ou urticária repentina.

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Vyvgart

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.
Também pode conservar a seringa pré-cheia fechada à temperatura ambiente na embalagem de origem até 30 °C durante um período único de 1 mês depois de retirada do frigorífico. Eliminar se não for utilizada no prazo de 1 mês ou até ao prazo de validade, consoante o que ocorrer primeiro.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se verificar partículas visíveis.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Vyvgart
- A substância ativa é o efgartigimod alfa. Cada seringa pré-cheia contém 1000 mg de efgartigimod alfa em 5,0 ml. Cada ml contém 200 mg de efgartigimod alfa.

- Os outros componentes são: Hialuronidase humana recombinante (rHuPH20), cloridrato de L-arginina, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratada, L-metionina, polissorbato 80 (E433), cloreto de sódio, sacarose, água para preparações injetáveis. Ver secção 2 “Vyvgart contém sódio”.

Qual o aspeto de Vyvgart e conteúdo da embalagem
Vyvgart está pronto a utilizar, é uma solução ligeiramente amarela, transparente a ligeiramente opalescente, fornecida como uma solução injetável subcutânea em seringa pré-cheia.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante
argenx BV
Industriepark-Zwijnaarde 7
9052 Gent
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 Societé Anonyme
Τηλ: +30 210 0100 188
medinfogr@argenx.com

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

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

Luxembourg/Luxemburgo
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

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

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

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Instruções de utilização importantes
Vyvgart 1000 mg solução injetável em seringa pré-cheia
efgartigimod alfa
Via subcutânea

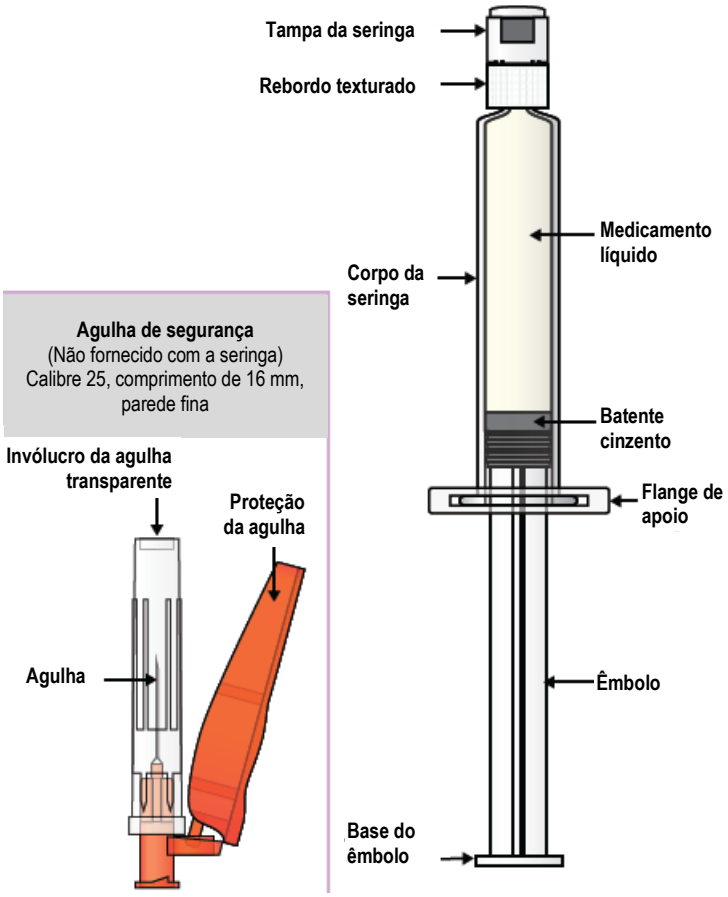
De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Certifique-se de que lê e compreende estas instruções de utilização antes de injetar Vyvgart.
Se pretender que a administração de Vyvgart seja realizada por si ou pelo seu cuidador, irá receber formação sobre como injetar Vyvgart pelo seu profissional de saúde. Antes de utilizar Vyvgart pela primeira vez, o seu profissional de saúde deve mostrar-lhe, a si ou ao seu cuidador, como preparar e injetar Vyvgart corretamente. É necessário que você ou o seu cuidador realize uma demonstração adequada de autoadministração sob a supervisão de um profissional de saúde. É importante que não tente injetar o medicamento até ter recebido formação e que, você ou o seu cuidador, tenha a certeza de que compreende como utilizar Vyvgart. Pergunte ao seu profissional de saúde se tiver alguma dúvida.

Informações importantes que tem de saber antes de injetar Vyvgart por via subcutânea
- **Apenas para utilização por via subcutânea.**
- A seringa pré-cheia é de utilização única e não pode ser reutilizada.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta estiver estado à temperatura ambiente durante mais de 1 mês.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se a data de validade tiver expirado.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta estiver rachada, partida, danificada ou sem tampa. Comunique e devolva estas seringas pré-cheias danificadas à farmácia.
- **Não** utilize uma seringa pré-cheia se o medicamento apresentar descoloração ou se contiver partículas. O medicamento deve ter um aspeto transparente a amarelo-claro. Uma ligeira turvação é normal.
- **Não** agite a seringa pré-cheia.

Como conservar a seringa pré-cheia de Vyvgart
- Conservar no frigorífico (2 ºC-8 ºC).
- **Não** congelar.
- Também pode conservar a seringa pré-cheia fechada à temperatura ambiente na embalagem de origem até 30 °C durante um período único de 1 mês depois de retirada do frigorífico. Eliminar se não for utilizada no prazo de 1 mês ou até ao prazo de validade, consoante o que ocorrer primeiro.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Peças da seringa pré-cheia



Reunir e verificar os materiais

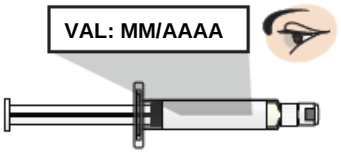
1. Remoção da embalagem do frigorífico
1.1 Retire a embalagem da seringa pré-cheia do frigorífico.
1.2 Retire 1 seringa pré-cheia da embalagem e coloque as restantes seringas pré-cheias no frigorífico para utilização posterior.
1.3 Retire a seringa pré-cheia do tabuleiro.

2. Verificação da seringa pré-cheia antes da utilização
2.1 Verifique o prazo de validade na seringa pré-cheia.

> **Não** utilize a seringa pré-cheia se a data de validade já tiver expirado.

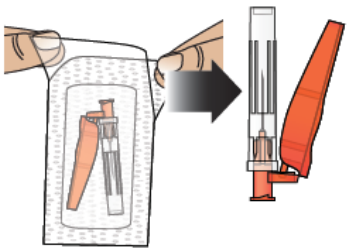
2.2 Verifique o estado da seringa pré-cheia e da tampa da seringa pré-cheia.

> **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta estiver rachada, partida, danificada ou se não tiver a tampa.



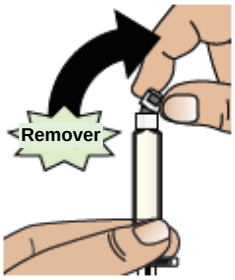
2.3 Verifique o aspeto do medicamento na seringa pré-cheia. O medicamento deve ter uma cor transparente a amarelo claro. Uma ligeira turvação é normal. **Não** utilize a seringa pré-cheia se o medicamento apresentar descoloração ou se contiver partículas.	

<u>Preparar a injeção</u>

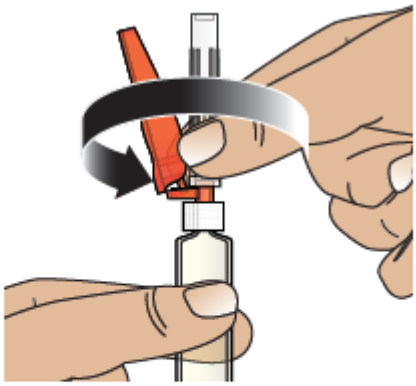
3. Deixar a seringa pré-cheia aquecer até à temperatura ambiente Coloque a seringa pré-cheia numa superfície plana e limpa e deixe-a repousar durante pelo menos 30 minutos, para que atinja a temperatura ambiente. **Não** tente aquecer a seringa pré-cheia de qualquer outra forma. **Não** utilize a seringa pré-cheia se esta tiver estado à temperatura ambiente durante mais de 1 mês.	
4. Reunir os materiais e lavar as mãos **4.1** Reúna os seguintes materiais, que **não** são fornecidos com a seringa pré-cheia. **4.2** Lave as mãos com água e sabão.	• Agulha de segurança • Compressa de álcool • Recipiente para objetos cortantes • Gaze esterilizada e/ou penso (conforme necessário)
5. Retirar a tampa da seringa pré-cheia e colocar a agulha 5.1 Abra cuidadosamente a embalagem da agulha e retire a agulha. Elimine a embalagem no lixo doméstico.	Descolar e retirar 

5.2 Dobre a tampa da seringa pré-cheia para um dos lados para a soltar e retirá-la da seringa pré-cheia.
Elimine a tampa da seringa no lixo doméstico e coloque a seringa pré-cheia numa superfície limpa e plana.

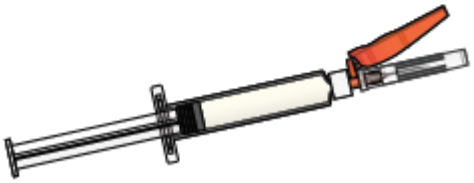
> **Não** toque na ponta da seringa pré-cheia depois de a tampa ter sido retirada.



5.3 Segure na seringa pré-cheia com uma mão e encaixe a agulha na seringa pré-cheia, rodando-a (no sentido dos ponteiros do relógio/para a direita) até sentir resistência.



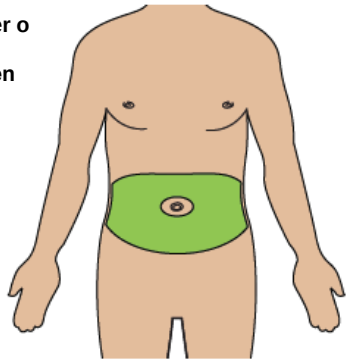
A agulha está agora encaixada na seringa pré-cheia.



6. Escolher e limpar o local de injeção no abdómen

6.1 Escolha um local de injeção no abdómen (zona da barriga) a uma distância de, pelo menos, 5 cm do umbigo. Mude o local de injeção em cada injeção.

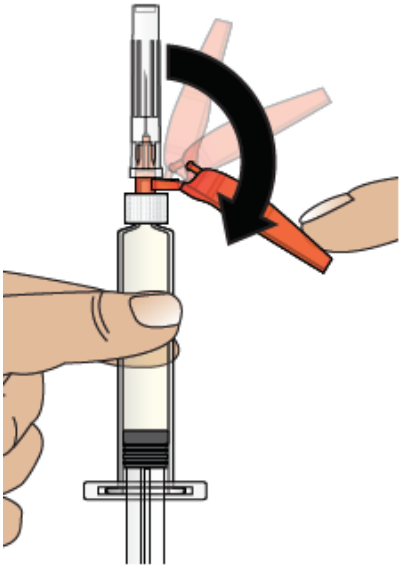
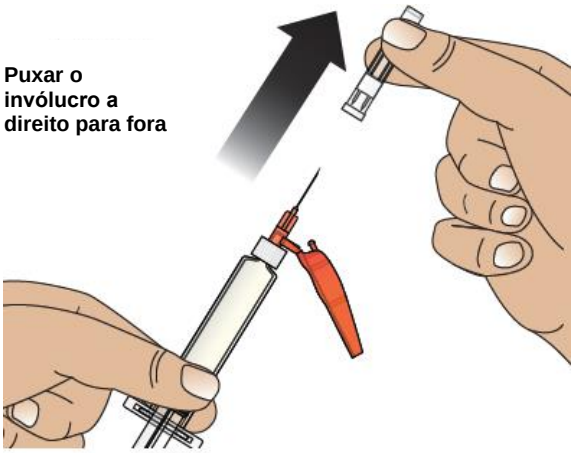
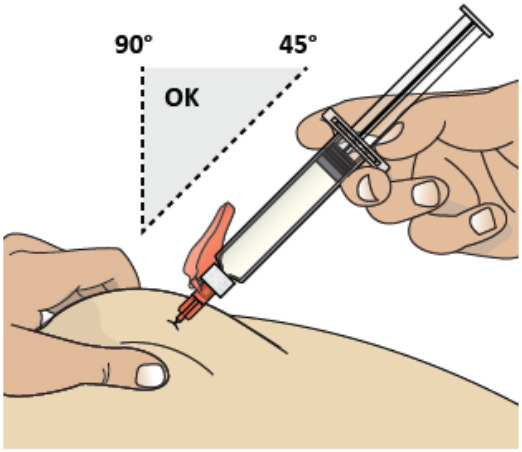
> **Não** injete na pele irritada, vermelha, ferida, infetada ou com cicatrizes. **Não** injete numa veia. A seringa pré-cheia destina-se exclusivamente a injeção (sob a pele).



6.2 Limpe o local de injeção escolhido com uma compressa de álcool e deixe secar ao ar.

> **Não** sopre ou toque no local da injeção depois de ter sido limpo.

Injetar Vyvgart

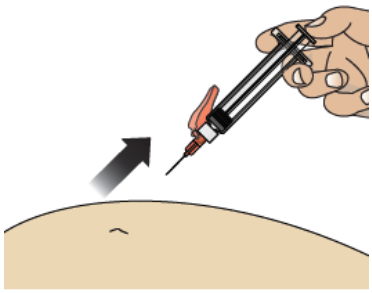
7. Puxar a proteção da agulha para trás e retirar o invólucro da agulha **7.1** Puxe a proteção da agulha para trás. **Nota:** a proteção da agulha será utilizada após a injeção para cobrir a agulha e proteger contra ferimentos provocados por picadas de agulha. **7.2** Segure o corpo da seringa pré-cheia e retire o invólucro transparente da agulha, puxando-o a direito para fora da agulha. Elimine o invólucro da agulha no lixo doméstico. **Não** volte a colocar o invólucro da agulha na agulha.	 
8. Administrar a injeção **8.1** Aperte o local de injeção limpo. Enquanto aperta a pele, insira a agulha num ângulo de 45 a 90 graus na pele que está a apertar. Em seguida, solte a pele. **Não** aperte a pele com demasiada força, pois pode provocar nódoas negras.	

8.2 Empurre lentamente o êmbolo até ao fim e até parar, para injetar o medicamento. Demorará cerca de 20 a 30 segundos a injetar todo o medicamento.
Sentirá resistência ao empurrar. Em caso de desconforto, injete mais lentamente.

Não há problema se precisar de fazer uma pausa ou mudar a forma como segura a agulha durante a injeção.

Não tente forçar o êmbolo para baixo rapidamente, pois isso tornará mais difícil empurrar o êmbolo.

8.3 Após a injeção de todo o medicamento líquido, retire a agulha da pele puxando-a a direito sem alterar o ângulo.



Eliminar a seringa usada

9. Tape a agulha e deite fora a seringa usada.
9.1 Empurre cuidadosamente a proteção sobre a agulha até encaixar e tapar a agulha.
Isto ajuda a evitar ferimentos provocados por picadas de agulha.

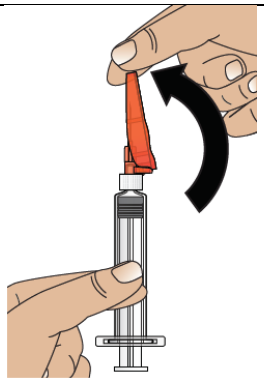
Não volte a colocar o invólucro da agulha; utilize apenas a proteção da agulha para a tapar.

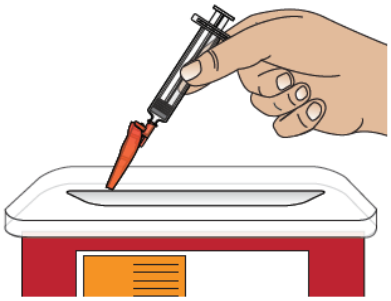
9.2 Elimine a seringa usada com a agulha ainda encaixada, no recipiente para objetos cortantes imediatamente após a utilização.

Não elimine (deite fora) agulhas e seringas soltas no lixo doméstico.

Se **não** tiver um recipiente para objetos cortantes, é possível utilizar um recipiente doméstico, se:

- For fabricado em plástico resistente;
- Tiver a possibilidade de ser fechado com uma tampa estanque e resistente a perfurações, sem que os objetos cortantes possam vazar;
- For vertical e estável;





• For resistente a fugas; • Estiver devidamente rotulado com um aviso de que existem resíduos perigosos no interior do recipiente. Elimine o recipiente completo, de acordo com as instruções do seu médico ou farmacêutico.	
10. Tratar o local da injeção Se existir uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção, pressione uma gaze até que a hemorragia pare. Se necessário, pode ser aplicado um pequeno penso adesivo.	

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para efgartigimod alfa, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre náuseas em ensaios clínicos e notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal próxima, o PRAC considera que uma relação causal entre o efgartigimod alfa e as náuseas é pelo menos uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm efgartigimod alfa deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a efgartigimod alfa, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) efgartigimod alfa se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.