

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zilbrysq 16,6 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Zilbrysq 23 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Zilbrysq 32,4 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zilbrysq 16,6 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje sodnú soľ zilukoplanu zodpovedajúcu 16,6 mg zilukoplanu v 0,416 ml roztoku (40 mg/ml).

Zilbrysq 23 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje sodnú soľ zilukoplanu zodpovedajúcu 23 mg zilukoplanu v 0,574 ml roztoku (40 mg/ml).

Zilbrysq 32,4 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje sodnú soľ zilukoplanu zodpovedajúcu 32,4 mg zilukoplanu v 0,810 ml roztoku (40 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Roztok je číry až mierne opalescenčný a bezfarebný, bez viditeľných častíc. Hodnota pH roztoku je približne 7,0 a osmolalita približne 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zilbrysq je indikovaný ako prídavná terapia k štandardnej liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých pacientov, ktorí sú pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom (AChR).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zilbrysq je určený na použitie pod vedením a dohľadom odborných zdravotníckych pracovníkov so skúsenosťami s liečbou pacientov s neuromuskulárnymi poruchami.

Pred začatím liečby musia byť pacienti očkovaní proti *Neisseria meningitidis*. Ak je potrebné začať liečbu skôr ako 2 týždne po vakcinácii, pacient musí dostať vhodnú profylaktickú antibiotickú liečbu až 2 týždne po prvej vakcinačnej dávke (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka sa má podávať subkutánnou injekciou jedenkrát denne, a to približne v rovnakom čase každý deň.

Tabuľka č. 1: Celková denná dávka podľa rozsahu telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť	Dávka*	Počet naplnených injekčných striekačiek podľa farby
< 56 kg	16,6 mg	1 (rubínová červená)
≥ 56 až < 77 kg	23 mg	1 (oranžová)
≥ 77	32,4 mg	1 (tmavomodrá)

*Odporúčaná dávka zodpovedá približne 0,3 mg/kg.

Zilukoplan sa neskúmal u pacientov s gMG triedy V podľa americkej nadácie pre myasténiu gravis (*Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*).

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, má sa podať v ten istý deň, potom sa má pokračovať v normálnom dávkovaní v nasledujúci deň. Nesmie sa podávať viac ako jedna dávka denne.

Osobitné skupiny pacientov

Staršia populácia

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Skúsenosti s používaním zilukoplanu u starších pacientov v klinických štúdiách sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 15 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch vyžadujúcich dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre 9 alebo menej, podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Bezpečnosť a účinnosť Zilbrysqu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nebola doteraz stanovená. Nie je možné odporučiť žiadnu dávku (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zilbrysqu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek sa podáva subkutánnou injekciou.

Medzi vhodné miesta podania injekcie patrí predná časť stehien, brucho a zadná časť horných ramien.

Miesta podania injekcie sa majú striedať a injekcie sa nemajú podávať do miest, kde je koža citlivá, erytematózna, pomliaždená, indurovaná alebo kde sa na koži nachádzajú jazvy alebo strie.

Zilbrysq si má pacient podávať sám a/alebo má podávanie vykonávať iná osoba, ktorá bola riadne vyškolená na podávanie subkutánných injekcií, pričom sa musia dodržiavať podrobné pokyny uvedené v návode na použitie na konci písomnej informácie pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti, ktorí nie sú v súčasnosti očkovaní proti *Neisseria meningitidis* (pozri časť 4.4).

Pacienti s nevylicenou infekciou *Neisseria meningitidis*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria*

Meningokoková infekcia

Vďaka mechanizmu účinku môže použitie zilukoplanu zvýšiť citlivosť pacienta na infekcie meningokokom *Neisseria meningitidis*. V rámci preventívnych opatrení musia byť všetci pacienti očkovaní proti meningokokovým infekciám najmenej 2 týždne pred začatím liečby.

Ak je potrebné začať liečbu skôr ako 2 týždne po vakcinácii proti meningokokovej infekcii, pacient musí dostať vhodnú profylaktickú antibiotickú liečbu až 2 týždne po prvej vakcinačnej dávke. Vakcíny proti meningokokom znižujú, ale úplne neeliminujú riziko meningokokových infekcií. Na prevenciu bežne patogénnych meningokokových séroskupín sa odporúčajú vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W a tam, kde je to možné, proti séroskupine B. Vakcinačná a profylaktická antibiotická liečba sa musí vykonávať podľa najaktuálnejších príslušných smerníc.

Počas liečby sa u pacientov majú sledovať prejavy a príznaky meningokokovej infekcie a v prípade podozrenia na infekciu sa musia okamžite vyhodnotiť. V prípade podozrenia na meningokokovú infekciu sa musia prijať vhodné opatrenia, ako je liečba antibiotikami a prerušenie liečby, až kým sa meningokoková infekcia nevylúči. Pacienti musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo príznaky meningokokových infekcií.

Predpisujúci lekári sa musia oboznámiť s edukačnými materiálmi týkajúcimi sa liečby meningokokových infekcií a poskytnúť pacientom liečeným zilukoplanom kartu pacienta a príručku pre pacienta/opatrovateľa.

Infekcie inými druhmi rodu *Neisseria*

Okrem druhu *Neisseria meningitidis* môžu byť pacienti liečení zilukoplanom náchylní na infekcie spôsobené inými druhmi rodu *Neisseria*, ako sú gonokokové infekcie. Pacienti musia byť informovaní o dôležitosti prevencie a liečby kvapavky.

Imunizácia

Odporúča sa, aby sa pred začatím liečby zilukoplanom začala imunizácia pacientov podľa aktuálnych odporúčaní pre imunizáciu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe výsledkov testovania *in vitro* zilukoplan nebude inhibovať ani indukovať enzýmy metabolizujúce liečivá (CYP a UGT) a bežné transportéry klinicky relevantným spôsobom.

Na základe potenciálneho inhibičného účinku zilukoplanu na cytotoxicitu rituximabu závislú od komplementu môže zilukoplan znížiť očakávané farmakodynamické účinky rituximabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití zilukoplanu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Liečba gravidných žien Zilbrysqom sa má zvážiť iba v prípade, ak klinický prínos prevyšuje riziká.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zilukoplan vylučuje do ľudského mlieka alebo či ho novorodenci/dojčatá po požití mlieka dokážu systémovo absorbovať. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu zilukoplanom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok zilukoplanu na fertilitu u ľudí nebol hodnotený. V niektorých štúdiách zameraných na fertilitu a toxicitu po opakovanej dávke u primátov iných ako človek boli v samčích a samičích reprodukčných orgánoch pozorované nálezy neurčitej klinickej relevantnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zilbrysq nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli reakcie v mieste podania injekcie (tvorba modrín v mieste podania injekcie (13,9 %) a bolesť v mieste podania injekcie (7,0 %)) a infekcie horných dýchacích ciest (nazofaryngitída (5,2 %), infekcia horných dýchacích ciest (3,5 %) a sinusitída (3,5 %)).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke č. 2 je uvedený súhrn nežiaducich reakcií z placebom kontrolovaných klinických (n = 115) a otvorených rozšírených (n = 213) štúdií gMG spolu s klasifikáciou frekvencie u pacientov liečených zilukoplanom pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 2: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie horných dýchacích ciest*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Morfea ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Reakcie v mieste podania injekcie*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená lipáza*
	Časté	Zvýšená amyláza*
	Menej časté	Zvýšená hladina eozinofilov v krvi*

*Pozri odsek Opis vybraných nežiaducich reakcií.

^aMorfea bola hlásená iba v dlhodobých otvorených klinických štúdiách. Maximálna dĺžka expozície ZLP počas dlhodobých otvorených klinických štúdií bola viac ako 4 roky.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania injekcie

Najčastejšie reakcie boli podliatiny, bolesť, hrčky, pruritus a hematóm v mieste vpichu. Všetky prípady boli mierne alebo stredne závažné a menej ako 3 % reakcií viedlo k prerušeniu liečby.

Infekcia horných dýchacích ciest

Najčastejšie infekcie boli zápal sliznice nosohltana, infekcie horných dýchacích ciest a sinusitída. Viac ako 95 % prípadov bolo miernych alebo stredne závažných a nevedlo k prerušeniu liečby. V súhrnných placebom kontrolovaných klinických štúdiách boli infekcie horných dýchacích ciest hlásené u 13,0 % pacientov liečených zilukoplanom a u 7,8 % pacientov liečených placebom.

Zvýšená hladina pankreatických enzýmov

Pozorovali sa prípady zvýšenej hladiny lipázy (5,2 %) a/alebo zvýšenej amylázy (6,1 %). Tieto zvýšenia boli prechodné a zriedkavo viedli k prerušeniu liečby. Väčšina z nich sa vyskytla do 2 mesiacov od začatia podávania zilukoplanu a znormalizovala sa do 2 mesiacov.

Zvýšená hladina eozinofilov v krvi

Pozorovali sa zvýšené hladiny eozinofilov v krvi. Boli prechodné a nevedli k prerušeniu liečby. Väčšina z nich sa vyskytla do 2 mesiacov od začatia podávania zilukoplanu a znormalizovala sa do 1 mesiaca.

Morfea

Po dlhodobej liečbe počas otvorených rozšírených štúdií boli pozorované prípady morfeje. Vo väčšine prípadov bola dĺžka času po prepuknutí viac ako jeden rok po začatí liečby, boli mierny alebo stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

V klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, v ktorom bolo 32 účastníkov vystavených dávkam dvojnásobne vyšším, ako je odporúčaná dávka (čo zodpovedá približne 0,6 mg/kg, tabuľka 1), podávaným subkutánne po dobu najviac 7 dní, boli údaje o bezpečnosti konzistentné s profilom bezpečnosti odporúčanej dávky.

V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa u pacientov pozorne sledovali akékoľvek nežiaduce reakcie a ihneď sa majú zaviesť vhodné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory komplementu, ATC kód: L04AJ06

Mechanizmus účinku

Zilukoplan je syntetický 15-aminokyselinový makrocyclický peptid, ktorý inhibuje účinky proteínového komplementu C5 prostredníctvom dvojitého mechanizmu účinku. Špecificky sa viaže na C5, čím inhibuje štiepenie C5-konvertázou na C5a a C5b, čo vedie k regulácii zostavenia a cytolytickej aktivity komplexu atakujúceho membrány (*membrane attack complex*, MAC) nadol. Okrem toho, nadviazaním na C5b funkčnú časť proteínu C5 zilukoplan stericke bráni viazaniu C5b na C6, čím zabraňuje následnému zostaveniu a aktivite MAC, ak by sa vytvoril akýkoľvek fragment C5b.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinok zilukoplanu sa analyzoval prostredníctvom schopnosti inhibovať *ex vivo* lýzu ovčích červených krviniek vyvolanú komplementom (sRBC).

Údaje zo štúdií fázy 2 a fázy 3 preukazujú rýchlu, úplnú (> 95 %) a trvalú inhibíciu komplementu zilukoplanu, ktorý sa podával v dávkach podľa tabuľky 1.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť zilukoplanu sa hodnotila v 12-týždňovej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej štúdií MG0010 (RAISE) a v otvorenej rozšírenej klinickej štúdií MG0011 (RAISE-XT).

Klinická štúdia MG0010 (RAISE)

Celkovo bolo zaradených 174 pacientov vo veku najmenej 18 rokov, ktorí mali generalizovanú myasténiu gravis a boli pozitívni na protilátky proti acetylcholínovým receptorom, mali skóre každodenných činností s myasténiou gravis (*Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*, MG-ADL) ≥ 6 a kvantitatívne skóre myasténie gravis (*Quantitative Myasthenia Gravis*, skóre QMG) ≥ 12 (pozri tabuľku č. 3).

Pacienti boli liečení jedenkrát denne buď zilukoplanom (podávaným v dávkach podľa tabuľky 1), alebo placebo, pričom do každej liečebnej skupiny bolo randomizovaných 86 (zilukoplan) a 88 pacientov (placebo). Bola povolená stabilná štandardná liečba (*Stable standard of care*, SOC). Väčšina pacientov dostávala liečbu gMG pri východiskovom stave, čo zahŕňalo parasympatomimetiká (84,5 %), systémové kortikosteroidy (63,2 %) a nesteroidné imunosupresíva (51,1 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena celkového skóre MG-ADL voči východiskovej hodnote po 12. týždeň.

Kľúčovými sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli zmena voči východiskovej hodnote do 12. týždňa v celkovom skóre QMG, v celkovom kompozitnom skóre *Myasthenia Gravis Composite* (MGC) a v celkovom skóre kvality života *MG Quality of Life* (MG-QoL15r) (Tabuľka č. 4).

Pacienti s klinickou odpoveďou podľa MG-ADL boli definovaní ako tí, u ktorých bol pokles najmenej o 3 body, a pacienti s klinickou odpoveďou podľa QMG boli definovaní ako tí, u ktorých bol pokles najmenej o 5 bodov bez záchranej liečby.

Tabuľka č. 3: Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia pacientov zaradených do štúdie MG0010

	Zilukoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)
Vek, v rokoch, priemer (SD)	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Vek pri nástupe, v rokoch, priemer (SD)	43,5 (17,4)	44,0 (18,7)
Vek ≥ 65	22 (25,6)	26 (29,5)
Pohlavie, mužské, n (%)	34 (39,5)	41 (46,6)
Priemerné východiskové skóre MG-ADL (SD)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)
Priemerné východiskové skóre QMG (SD)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)
Priemerné východiskové skóre MGC (SD)	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)
Priemerné východiskové skóre MG-QoL15r (SD)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Trvanie ochorenia, roky, priemer (SD)	9,3 (9,5)	9,0 (10,4)
Trieda MGFA pri skríningu, n (%) Trieda II	22 (25,6)	27 (30,7)
Trieda MGFA pri skríningu, n (%) Trieda III	60 (69,8)	57 (64,8)
Trieda MGFA pri skríningu, n (%) Trieda IV	4 (4,7)	4 (4,5)

V tabuľke č. 4 sa uvádza zmena voči východiskovej hodnote v 12. týždni v celkových skóre pre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r. Stredná hodnota východiskových skóre bola 10,9 a 10,3 pri MG-ADL, 19,4 a 18,7 pri QMG, 21,6 a 20,1 pri MGC a 18,9 a 18,6 pri MG-QoL15r v skupinách užívajúcich placebo a zilukoplan, v uvedenom poradí.

Tabuľka č. 4: Zmena voči východiskovej hodnote v 12. týždni v celkovom skóre pre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r

Cieľové ukazovatele: Zmena voči východiskovej hodnote v celkovom skóre	Zilukoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)	Rozdiel priemeru najmenších štvorcov v zmene pri užívaní zilukoplanu v porovnaní	Hodnota p*

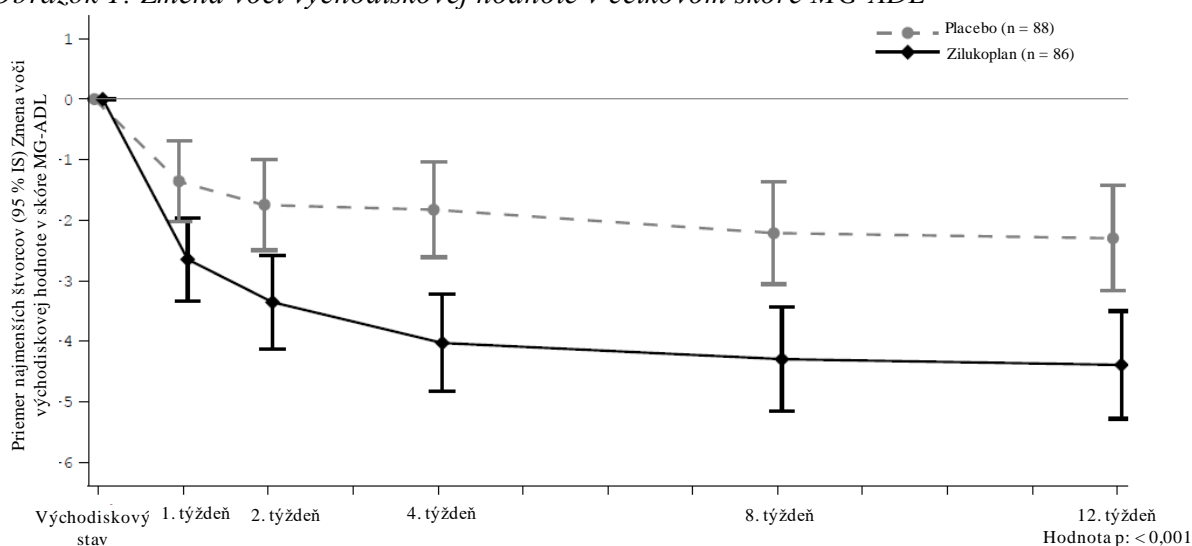
v 12. týždni: Priemer najmenších štvorcov (95 % IS)			s placebom (95 % IS)	
MG-ADL	-4,39 (-5,28; -3,50)	-2,30 (-3,17; -1,43)	-2,09 (-3,24; -0,95)	< 0,001
QMG	-6,19 (-7,29; -5,08)	-3,25 (-4,32; -2,17)	-2,94 (-4,39; -1,49)	< 0,001
MGC	-8,62 (-10,22; -7,01)	-5,42 (-6,98; -3,86)	-3,20 (-5,24; -1,16)	0,0023
MG-QoL15r	-5,65 (-7,17; -4,12)	-3,16 (-4,65; -1,67)	-2,49 (-4,45; -0,54)	0,0128

* Analýza založená na modeli MMRM ANCOVA

Účinok liečby v skupine užívajúcej zilukoplan pre všetky 4 cieľové ukazovatele nastúpil rýchlo v 1. týždni, ďalej sa zvyšoval do 4. týždňa a pretrvával až do 12. týždňa.

V 12. týždni bolo pozorované klinicky významné a vysoko štatisticky významné zlepšenie celkového skóre MG-ADL (obrázok 1) a celkového skóre QMG v prípade zilukoplanu v porovnaní s placebom.

Obrázok 1: Zmena voči východiskovej hodnote v celkovom skóre MG-ADL



Analýza založená na modeli MMRM ANCOVA

Klinicky významná zmena = 2-bodová zmena v skóre MG-ADL

V 12. týždni zaznamenalo 73,1 % pacientov v skupine používajúcej zilukoplan klinickú odpoveď v rámci MG-ADL bez použitia záchranej liečby v porovnaní so 46,1 % pacientov v skupine používajúcej placebo ($p < 0,001$). Päťdesiatosem percent (58 %) pacientov v skupine používajúcej zilukoplan zaznamenalo klinickú odpoveď v rámci QMG bez použitia záchranej liečby v porovnaní s 33,0 % pacientov v skupine používajúcej placebo ($p = 0,0012$).

V 12. týždni bol kumulatívny podiel pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu, 5 % v skupine používajúcej zilukoplan a 11 % v skupine používajúcej placebo. Záchranná liečba bola definovaná ako intravenózný imunoglobulín G (IVIg) alebo výmena plazmy (*plasma exchange*, PLEX).

Klinická štúdia MG0011 (RAISE-XT)

Dvesto pacientov, ktorí dokončili placebom kontrolovanú štúdiu fázy 2 (MG0009) alebo štúdiu fázy 3 (MG0010), pokračovalo v otvorenej rozšírenej klinickej štúdiu MG0011, v ktorej všetci pacienti užívali zilukoplan (podávaný v dávkach podľa tabuľky 1) denne. Primárnym cieľom bola dlhodobá

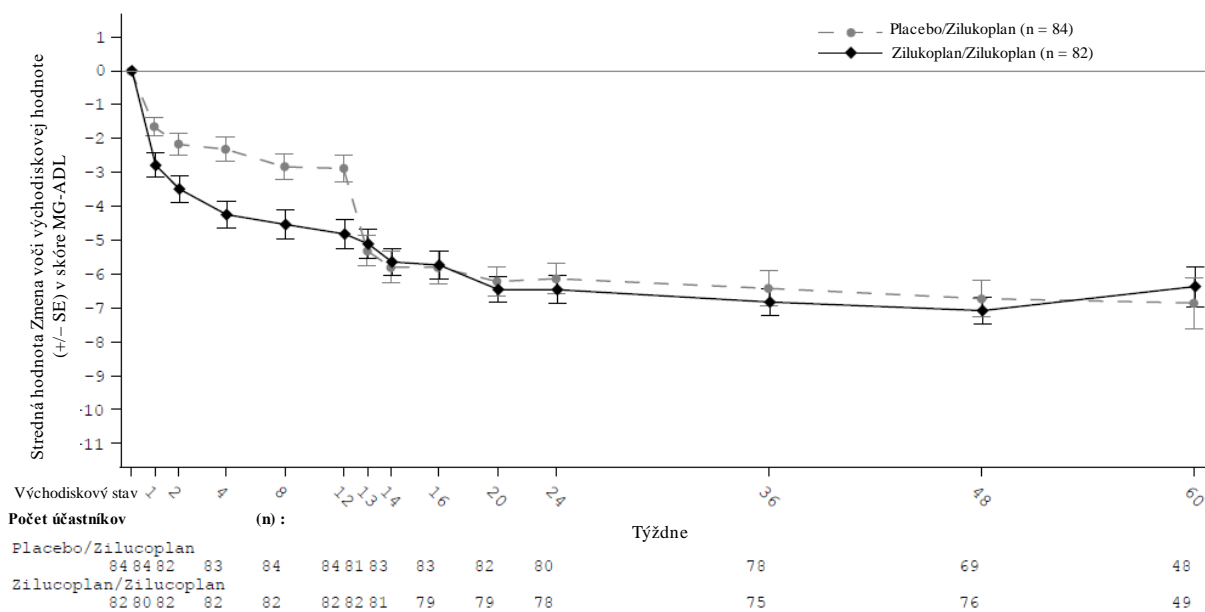
bezpečnosť. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti boli zmeny oproti východiskovému stavu v dvojito zaslepenej štúdií v skóre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r v 24. týždni. Ďalej sú uvedené výsledky u bývalých účastníkov štúdie MG0010 (tabuľka č. 5).

Tabuľka č. 5: Priemerná zmena v celkovom skóre pre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r od začiatku dvojito zaslepenej štúdie (MG0010) po 24. týždeň (12. týždeň v MG0011) a 60. týždeň (48. týždeň v MG0011).

Cieľové ukazovatele: Zmena voči východiskovej hodnote v celkovom skóre v 24. a 60. týždni: Stredná hodnota LS (SE)	Zilukoplan (n = 82)	Placebo/zilukoplan (n = 84)
MG-ADL		
24. týždeň	-5,46 (0,59)	-5,20 (0,52)
60. týždeň	-5,16 (0,61)	-4,37 (0,54)
QMG		
24. týždeň	-7,10 (0,80)	-7,19 (0,69)
60. týždeň	-6,44 (0,83)	-6,15 (0,71)
MGC		
24. týždeň	-10,37 (1,15)	-11,12 (1,00)
60. týždeň	-8,89 (1,20)	-9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
24. týždeň	-8,09 (0,96)	-7,96 (0,89)
60. týždeň	-7,22 (0,99)	-6,09 (0,91)

Analýza založená na modeli MMRM ANCOVA, pri ktorom sa záchraná liečba a prerušenie pričítavajú ako neúspešná liečba; úmrtie sa pričítava ako najhoršie možné skóre (napr. skóre 24 pri MG-ADL). SE = smerodajná odchýlka

Obrázok 2: Stredná hodnota zmeny v celkovom skóre MG-ADL od východiskového stavu v dvojito zaslepenej klinickej štúdií po 60. týždeň



Imunogenita

V klinických štúdiách MG0010 a MG0011 (RAISE-XT) sa u pacientov testovala pozitívnosť na protilátky proti liečivu (*anti-drug antibody*, ADA) a pozitívnosť na protilátky proti polyetylén glykolu (PEG).

V oboch štúdiách boli titry protilátok nízke a nebol preukázaný žiadny vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku a žiadny klinicky významný vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť.

V štúdiách MG0010 a MG0011 boli 2 pacienti (2,4 %) v skupine užívajúcej zilukoplan/zilukoplan a v skupine užívajúcej placebo/zilukoplan pozitívni na ADA, ktoré sa objavili počas liečby, a na protilátky anti-PEG. Trinásť účastníkov (16 %) v každom ramene bolo pozitívnych na protilátky anti-PEG, ktoré sa objavili počas liečby, a negatívnych na ADA. Dvaja pacienti (2,4 %) v každom ramene boli negatívni na anti-PEG a pozitívni na ADA, ktoré sa objavili počas liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so zilukoplanom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe myasténie gravis. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po jednorazovom a viacnásobnom dennom subkutánnom podaní odporúčanej dávky (tabuľka 1) zilukoplanu zdravým účastníkom dosiahol zilukoplan maximálnu plazmatickú koncentráciu vo všeobecnosti 3 až 6 hodín po podaní dávky.

V štúdiu MG0010 u pacientov s gMG boli po každodennom opakovanom subkutánnom podaní odporúčanej dávky (tabuľka 1) zilukoplanu plazmatické koncentrácie zilukoplanu konzistentné, pričom najnižšie koncentrácie v ustálenom stave boli dosiahnuté do 4. týždňa a udržiavané do 12. týždňa.

Expozície po subkutánnom podaní jednej dávky zilukoplanu do brucha, stehna alebo hornej časti ramena boli porovnateľné.

Distribúcia

Zilukoplan a aktívne (RA103488) a hlavné neaktívne (RA102758) cirkulujúce metabolity sú vo vysokej miere naviazané na plazmatické proteíny (>99 %). Priemerný distribučný objem zilukoplanu (V_c/F) získaný z populačnej farmakokinetickej analýzy je 3,51 l. Zilukoplan nie je substrátom pre bežné transportéry liekov.

Metabolizmus

Zilukoplan nie je substrátom hlavných enzýmov CYP. V plazme boli zistené 2 metabolity, aktívny (RA103488) a hlavný neaktívny metabolit (RA102758). Tvorba RA103488 je spôsobená najmä cytochrómom CYP450 4F2. RA103488 má farmakologickú aktivitu podobnú zilukoplanu, ale v porovnaní so zilukoplanom je prítomný v oveľa nižšej koncentrácii. Podiel RA103488 na farmakologickej aktivite je nízky. Ďalej sa očakáva, že zilukoplan ako peptid sa katabolickými cestami rozloží na menšie peptidy a aminokyseliny.

Zilukoplan inhibuje MRP3 in vitro v terapeutických koncentráciách; klinický význam tejto inhibície nie je známy.

Eliminácia

Očakáva sa, že zilukoplan ako peptid sa katabolickými cestami rozloží na menšie peptidy a aminokyseliny. Priemerný plazmatický terminálny polčas eliminácie bol približne 172 hodín (7 – 8 dní). Polčas rozpadu bol 220 hodín pre aktívny (RA103488) a 96 hodín pre hlavný neaktívny metabolit (RA102758). Vylučovanie zilukoplanu a jeho metabolitov (RA103488 a RA102758) merané v moči aj stolici bolo zanedbateľné. Predpokladá sa, že pegylovaná časť zilukoplanu sa vylučuje hlavne obličkami a hlavná degradácia časti mastnej kyseliny prebieha prostredníctvom β -oxidácie na acetyl-CoA.

Linearita/nelinearita

V populačnej farmakokinetickej analýze (dávky zodpovedajúce 0,05 až 0,6 mg/kg) je farmakokinetika zilukoplanu charakterizovaná dispozíciou liečiva závislou od cieľa s menej ako dávke úmerným nárastom expozície so zvyšujúcimi sa dávkami a po viacnásobných dávkach v porovnaní s jednorazovou dávkou.

Protilátky

Výskyt protilátok ADA a anti-PEG v štúdií fázy 3 u pacientov s gMG bol porovnateľný medzi liečebnou skupinou so zilukoplanom a liečebnou skupinou s placebo (pozri časť 5.1). Stav protilátok ADA a anti-PEG u pacientov liečených zilukoplanom neovplyvnil koncentrácie zilukoplanu.

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť

Populačná farmakokinetická analýza údajov zhromaždených v rámci štúdií s gMG ukázala, že telesná hmotnosť významne ovplyvňuje farmakokinetiku zilukoplanu. Dávkovanie zilukoplanu je založené na rozsahoch telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2), žiadna ďalšia úprava dávky nie je potrebná.

Starší pacienti

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek neovplyvnil farmakokinetiku zilukoplanu. Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku zilukoplanu a jeho metabolitov sa skúmal v otvorenej klinickej štúdií fázy 1, v ktorej sa podala jednorazová dávka odporúčanej dávky zilukoplanu (tabuľka 1) zdravým účastníkom a účastníkom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do < 30 ml/min).

Systémová expozícia zilukoplanu a hlavnému neaktívnemu metabolitu RA102758 sa nelíšila u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. Expozícia aktívnemu metabolitu RA103488 bola približne 1,5-násobne vyššia u účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. Na základe farmakokinetických výsledkov nie je u pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Vplyv stredne závažnej poruchy funkcie pečene (definovanej ako skóre medzi 7 a 9 podľa Childa-Pugha) na farmakokinetiku zilukoplanu a jeho metabolitov sa skúmal v otvorenej klinickej štúdií fázy 1, v ktorej sa podala jednorazová dávka odporúčanej dávky (tabuľka 1) zilukoplanu zdravým účastníkom a účastníkom so závažnou poruchou funkcie pečene.

Systémová expozícia zilukoplanu bola o 24 % nižšia u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými účastníkmi, čo bolo v súlade s vyššou systémovou a maximálnou expozíciou oboch metabolitov u účastníkov s poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými účastníkmi. Maximálna expozícia zilukoplanu, ako aj konečný polčas rozpadu boli porovnateľné medzi oboma skupinami. V ďalšej farmakodynamicknej analýze sa neidentifikovali významné rozdiely v hladinách komplementu ani v inhibícii aktivity komplementu medzi oboma skupinami. Na základe týchto výsledkov nie je u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene potrebná žiadna úprava dávky.

Rasové a etnické skupiny

V klinickej štúdií fázy 1 u zdravých účastníkov kaukazského a japonského pôvodu sa farmakokinetický profil zilukoplanu a jeho dvoch metabolitov (RA102758 a RA103488) porovnával po jednorazovej dávke (tabuľka 1) a po viacnásobnom dávkovaní počas 14 dní. Výsledky boli v oboch skupinách vo všeobecnosti podobné. Populačná farmakokinetická analýza zilukoplanu preukázala, že neexistujú žiadne rozdiely medzi rôznymi rasami (černosi/Afroameričania, Ázijčania/Japonci a belosi). Nie je potrebná úprava dávky.

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze nebol pozorovaný žiadny rozdiel vo farmakokinetike medzi pohlaviami. Nie je potrebná úprava dávky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách zameraných na toxicitu po opakovanej dávke u primátov iných ako človek sa pri klinicky významnej expozícii vyskytla vezikulárna degenerácia/hyperplázia epitelových buniek a mononukleárných bunkových infiltrátov v rôznych tkanivách. V pankrease sa to niekedy prejavovalo ako degenerácia acinárných buniek pankreasu, niekedy spolu s fibrózou a duktálnou degeneráciou/regeneráciou a bolo to sprevádzané zvýšenými plazmatickými koncentráciami amylázy a lipázy. V samičích reprodukčných orgánoch (vagína, krčok maternice, maternica) sa pozorovali mononukleárne bunkové infiltráty s degeneráciou epitelu a cervikálnou skvamóznou metapláziou. V štúdií fertility opícich samcov sa pri klinicky relevantných expozíciách pozorovala minimálna až mierna degenerácia/deplécia zárodočnej línie, ale závažnosť sa nezvyšovala s dávkou. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na spermatogézu. Nálezy u primátov iných ako človek majú neistý klinický význam a niektoré pravdepodobne súvisia so sekundárnymi infekciami v dôsledku farmakologického účinku zilukoplanu, ale iné mechanizmy nemožno vylúčiť. Nálezy nekorelovali so žiadnymi účinkami na embryofetálny vývoj ani s výsledkami gravidity (strata tehotenstva, pôrod, výsledky gravidity alebo postnatálny vývoj dojčiat) u primátov iných ako človek pri podobných veľkostiach dávok.

So zilukoplanom sa neuskutočnili žiadne štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogénfosforečnan sodný, monohydrát
Fosforečnan disodný (bezvodý)
Chlorid sodný

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pacienti môžu naplnenú injekčnú striekačku uchovávať pri izbovej teplote v pôvodnom obale pri teplote do 30 °C jedno obdobie maximálne 3 mesiacov. Po uchovaní Zilbrysq pri izbovej teplote sa nesmie vložiť späť do chladničky a musí sa zlikvidovať, ak sa nepoužije do 3 mesiacov alebo do dátumu expirácie, podľa toho, čo nastane skôr.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s tenkostennou ihlou veľkosti 29 G ½" uzavretá sivou brómbutylovou gumovou zátkou laminovanou fluoropolymérom. Ihla je chránená pevným krytom ihly pozostávajúcim z termoplastického elastomérového krytu ihly a polypropylénového pevného krytu. Každá naplnená injekčná striekačka je vopred zmontovaná s bezpečnostným zariadením na ihlu, pätkou na palec a farebným piestom:

Zilbrysq 16,6 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,416 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke s rubínovo červeným piestom

Zilbrysq 23 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,574 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke s oranžovým piestom

Zilbrysq 32,4 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

0,810 ml injekčného roztoku v naplnenej injekčnej striekačke s tmavomodrým piestom

Veľkosť balenia – 7 naplnených injekčných striekačiek pre 16,6 mg, 23 mg a 32,4 mg injekčný roztok. Multibalenie obsahujúce 28 (4 balenia po 7) naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Zilbrysq 16,6 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1764/001

EU/1/23/1764/002

Zilbrysq 23 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1764/003

EU/1/23/1764/004

Zilbrysq 32,4 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1764/005

EU/1/23/1764/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. december 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

25/05/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.