

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zilbrysq 16,6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Zilbrysq 23 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Zilbrysq 32,4 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zilbrysq 16,6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera zilukoplan sodowy odpowiadający 16,6 mg zilukoplanu w 0,416 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq 23 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera zilukoplan sodowy odpowiadający 23 mg zilukoplanu w 0,574 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq 32,4 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera zilukoplan sodowy odpowiadający 32,4 mg zilukoplanu w 0,810 ml (40 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący i bezbarwny, bez widocznych cząstek stałych. pH i osmolalność roztworu wynoszą odpowiednio około 7,0 i 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zilbrysq jest wskazany do stosowania w terapii dodanej w leczeniu uogólnionej miastonii (gMG) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zilbrysq jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci muszą zostać zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis*. Jeśli leczenie musi rozpocząć się wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu, pacjent musi otrzymywać

odpowiednie profilaktyczne leczenie antybiotykami do 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki szczepionki (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dawkowanie

Zalecaną dawkę należy podawać w postaci wstrzyknięcia podskórnego raz na dobę, codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Tabela 1: Całkowita dawka dobowa według zakresu masy ciała

Masa ciała	Dawka*	Liczba ampulko-strzykawk według koloru
< 56 kg	16,6 mg	1 (RUBINOWO-CZERWONA)
≥ 56 do < 77 kg	23 mg	1 (POMARAŃCZOWA)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (CIEMNONIEBIESKA)

*Zalecana dawka odpowiada około 0,3 mg/kg mc.

Zilukoplanu nie badano u pacjentów z miastenią uogólnioną klasy V według kryteriów Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać tego samego dnia; następnie należy kontynuować normalne dawkowanie następnego dnia. Nie należy podawać więcej niż jednej dawki na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie w stosowaniu zilukoplanu u pacjentów w podeszłym wieku wynikające z badań klinicznych jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min). Brak danych dotyczących pacjentów wymagających dializowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik w skali Childa-Pugha na poziomie 9 lub niższym). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zilbrysq u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie można zalecić określonej dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zilbrysq u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia obejmują przednią część uda, brzuch i tylną część ramienia.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zaczerwieniona, posiniaczona albo stwardniała.

Produkt leczniczy Zilbrysq jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta i (lub) inną osobę, która została odpowiednio przeszkolona w zakresie wykonywania wstrzyknięć podskórnych, i zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami podanymi w instrukcji użycia na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia *Neisseria*

Zakażenie meningokokowe

Ze względu na swój mechanizm działania, zastosowanie zilukoplanu może zwiększać podatność pacjenta na zakażenia *Neisseria meningitidis*. W ramach środków ostrożności wszyscy pacjenci muszą zostać zaszczepieni przeciwko zakażeniom meningokokowym, co najmniej na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia.

Jeśli leczenie musi rozpocząć się wcześniej niż 2 tygodnie po szczepieniu przeciwko zakażeniom meningokokowym, pacjent musi otrzymywać odpowiednie profilaktyczne leczenie antybiotykami do 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki szczepionki. Szczepionki przeciwko meningokokom zmniejszają, ale nie eliminują całkowicie ryzyka wystąpienia zakażeń meningokokowych. Szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W i, jeśli są dostępne, grupie serologicznej B są zalecane do zapobiegania często patogennym grupom serologicznym meningokoków. Szczepienie i profilaktyczne leczenie antybiotykami powinno odbywać się zgodnie z najbardziej aktualnymi wytycznymi.

W trakcie leczenia pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia meningokokowego i niezwłocznie oceniani w przypadku podejrzenia zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia meningokokowego należy zastosować odpowiednie środki, takie jak leczenie antybiotykami i przerwanie leczenia, do momentu wykluczenia zakażenia meningokokowego. Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia meningokokowego zasięgnęli niezwłocznie porady lekarskiej.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni zapoznać się z materiałami edukacyjnymi dotyczącymi leczenia zakażeń meningokokowych i przekazać pacjentom leczonym zilukoplanem kartę informacyjną oraz przewodnik dla pacjenta/opiekuna.

Inne zakażenia *Neisseria*

Oprócz *Neisseria meningitidis* pacjenci leczeni zilukoplanem mogą być również podatni na zakażenia innymi bakteriami z rodzaju *Neisseria*, takie jak zakażenia gonokokowe. Pacjentów należy poinformować o tym, jak ważne jest zapobieganie i leczenie rzeżączki.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia zilukoplanem zaleca się, aby pacjenci rozpoczęli szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie wyników badań *in vitro* zilukoplan nie hamuje ani nie indukuje enzymów metabolizujących lek (CYP i UGT) ani wspólnych transporterów w sposób istotny klinicznie.

Na podstawie potencjalnie hamującego działania zilukoplanu na zależną od dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, zilukoplan może zmniejszać oczekiwane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania zilukoplanu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet w ciąży produktem leczniczym Zilbrysq należy rozważyć wyłącznie w przypadku, gdy korzyści kliniczne przeważają ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zilukoplan przenika do mleka ludzkiego ani czy ulega wchłanianiu ogólnoustrojowemu po spożyciu doustnym przez noworodki/niemowlęta. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie zilukoplanu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu zilukoplanu na płodność u ludzi. W niektórych badaniach wpływu na płodność i toksyczność prowadzonych na człokształtnych zwierzętach z rzędu naczelnych, po wielokrotnym podaniu zaobserwowano zmiany w męskich i żeńskich narządach rozrodczych, o niepewnej istotności klinicznej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zilbrysq nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia [zasinienie (13,9%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (7,0%)] i zakażenia górnych dróg oddechowych [zapalenie nosogardzieli (5,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,5%) i zapalenie zatok (3,5%)].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane z połączonych badań prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n=115) oraz badań kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby (n=213) u pacjentów z gMG, wraz z klasyfikacją częstości występowania u pacjentów leczonych zilucoplanem, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej z grup częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącej ciężkości.

Tabela 2: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność lipazy*
	Często	Zwiększona aktywność amylazy*
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia eozynofili we krwi*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Twardzina ograniczona ^a

*Patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^aTwardzinę ograniczoną zgłaszano tylko w długoterminowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą otwartej próby. Maksymalny czas ekspozycji na ZLP (zilucoplan) w trakcie długotrwałych badań klinicznych wynosił ponad 4 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęstszymi reakcjami były zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, ból, guzek, świąd i krwiak. Wszystkie przypadki miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, a mniej niż 3% reakcji doprowadziło do przerwania leczenia.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Do najczęstszych zakażeń należały zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Ponad 95% przypadków miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie prowadziło do przerwania leczenia. W połączonych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo

zakażenia górnych dróg oddechowych zgłaszano u 13,0% pacjentów leczonych zilukoplanem i u 7,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

Obserwowano przypadki zwiększenia aktywności lipazy (5,2%) i (lub) amylazy (6,1%). Miały one charakter przejściowy i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Większość tych przypadków wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zilukoplanem, a wartości powróciły do normy w ciągu 2 miesięcy.

Zwiększenie liczby eozynofili w krwi

Obserwowano zwiększenie liczby eozynofili w krwi. Było to przejściowe i nie prowadziło do przerwania leczenia. Większość przypadków występowała w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia zilukoplanem, a wartości powróciły do normy w ciągu 1 miesiąca.

Twardzina ograniczona

Przypadki twardziny ograniczonej obserwowano po długotrwałym leczeniu podczas badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby. Większość przypadków wystąpiła ponad rok po rozpoczęciu leczenia, miało nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziło do przerwania leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym 32 uczestników otrzymywało dawki (stanowiące w przybliżeniu dwukrotność zalecanej dawki 0,6 mg/kg mc., Tabela 1), podawane podskórnym przez maksymalnie 7 dni, dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z profilem bezpieczeństwa zalecanej dawki.

W przypadku przedawkowania zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wszelkich działań niepożądanych i niezwłoczne podjęcie odpowiednich działań wspomagających.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ06

Mechanizm działania

Zilukoplan jest syntetycznym peptydem makrocyklicznym obejmującym 15 aminokwasów, który hamuje działanie białka C5 układu dopełniacza poprzez podwójny mechanizm działania. Swoiście wiąże się z C5, hamując w ten sposób jego rozszczepienie przez konwertazę C5 na C5a i C5b, powodując obniżenie regulacji łączenia i aktywności cytolitycznej MAC. Ponadto, poprzez wiązanie się z grupą C5b białka C5, zilukoplan sterycznie utrudnia wiązanie C5b z C6, co zapobiega późniejszemu łączeniu się i aktywności kompleksu atakującego błonę (MAC, ang. *Membrane Attack Complex*) w przypadku powstania składnika C5b.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne zilukoplanu analizowano poprzez zdolność hamowania lizy czerwonych krwinek owcy (sRBC) indukowanej dopełniaczem *ex vivo*.

Dane z badań drugiej fazy i trzeciej fazy wykazują szybkie, pełne (> 95%) i trwałe hamowanie dopełniacza przy zastosowaniu zilukoplanu w przypadku podawania dawki zgodnie z Tabelą 1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną zilukoplanu oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu MG0010 (RAISE), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz w badaniu kontynuacyjnym prowadzonym metodą otwartej próby MG0011 (RAISE-XT).

Badanie MG0010 (RAISE)

Do badania włączono łącznie 174 pacjentów, którzy byli w wieku co najmniej 18 lat, z uogólnioną miastenią z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino, wynikiem ≥ 6 w kwestionariuszu dotyczącym czynności życia codziennego w miastении (ang. Activities of Daily Living, MG-ADL) oraz z wynikiem ilościowej oceny miastении (ang. Quantitative Myasthenia Gravis, QMG Score) ≥ 12 (patrz Tabela 3).

Pacjenci otrzymywali zilukoplan (w dawce zgodnie z Tabelą 1) lub placebo raz na dobę. Do każdej grupy leczenia zostało zrandomizowanych odpowiednio 86 i 88 pacjentów. Stosowanie stabilnej terapii standardowej (SOC) było dozwolone. Większość pacjentów leczonych na miastenię uogólnioną rozpoczynała leczenie od stosowania leków parasymptomimetycznych (84,5%), kortykosteroidów ogólnoustrojowych (63,2%) oraz niesteroidowych leków immunosupresyjnych (51,1%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana od punktu wyjściowego do 12 tygodnia w zakresie łącznego wyniku MG-ADL.

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: zmiana od punktu wyjściowego w 12 tygodniu w łącznym wyniku MG-QMG (MGC) oraz w łącznym wyniku MG-QoL15r (Tabela 4). Osoby odpowiadające na leczenie na podstawie wyniku MG-ADL zostały zdefiniowane jako osoby, które osiągnęły obniżenie wyniku o co najmniej 3 punkty, natomiast osoby odpowiadające na leczenie na podstawie wyniku QMG zostały zdefiniowane jako osoby, które osiągnęły obniżenie wyniku o co najmniej 5 punktów, bez potrzeby stosowania leczenia doraźnego.

Tabela 3: Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby pacjentów włączonych do badania MG0010

	Zilukoplan (n=86)	Placebo (n = 88)
Wiek, lata, średnia (SD)	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Wiek w chwili wystąpienia choroby, lata, średnia (SD)	43,5 (17,4)	44,0 (18,7)
Wiek ≥ 65 lat	22 (25,6)	26 (29,5)
Płeć – mężczyzna, n (%)	34 (39,5)	41 (46,6)
Średnia wyniku MG-ADL (SD) w punkcie wyjściowym	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)

Średnia wyniku QMG (SD) w punkcie wyjściowym	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)
Średnia wyniku MGC (SD) w punkcie wyjściowym	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)
Średnia wyniku MG-QoL 15r (SD) w punkcie wyjściowym	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	9,3 (9,5)	9,0 (10,4)
Klasa MGFA podczas badań przesiewowych, n (%) Klasa II	22 (25,6)	27 (30,7)
Klasa MGFA podczas badań przesiewowych, n (%) Klasa III	60 (69,8)	57 (64,8)
Klasa MGFA podczas badań przesiewowych, n (%) Klasa IV	4 (4,7)	4 (4,5)

W Tabeli 4 przedstawiono zmianę od punktu wyjściowego w 12 tygodniu w łącznych wynikach dla MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15r. Średnie wyniki uzyskane w punkcie wyjściowym były następujące: 10,9 i 10,3 dla MG-ADL, 19,4 i 18,7 dla QMG, 21,6 i 20,1 dla MGC oraz 18,9 i 18,6 dla MG-QoL15r, odpowiednio w grupach przyjmujących placebo i zilukoplan.

Tabela 4: Zmiana od punktu wyjściowego w 12 tygodniu w łącznych wynikach dla MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15r

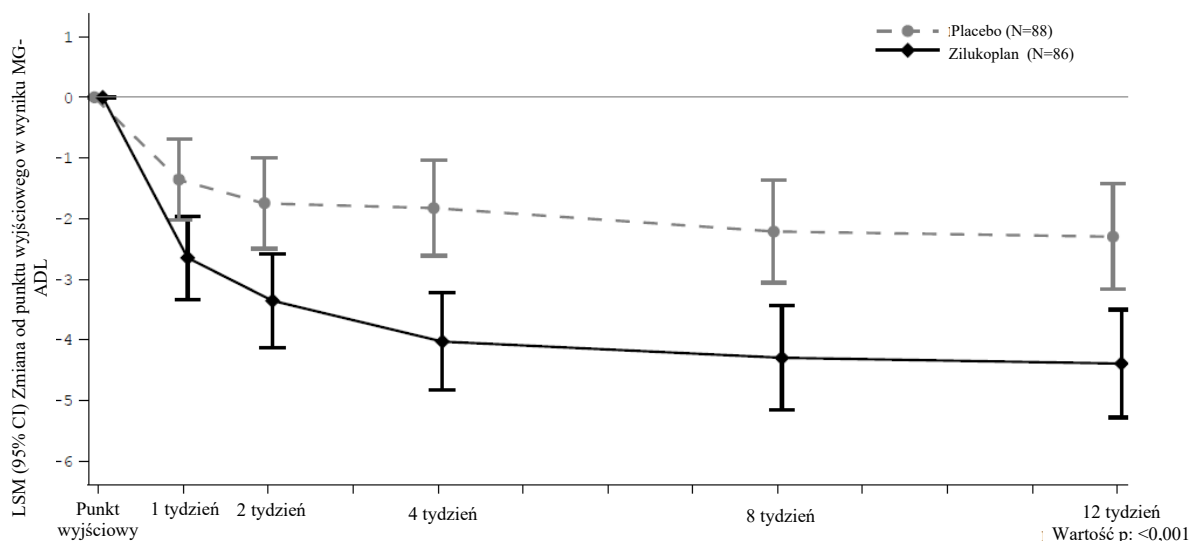
Punkty końcowe: zmiana od punktu wyjściowego w łącznym wyniku w 12 tygodniu: Średnia LS (95 % CI)	Zilukoplan (n=86)	Placebo (n = 88)	Różnica w zakresie średniej LS w leczeniu zilukoplanem w porównaniu do placebo (95% CI)	Wartość p*
MG-ADL	-4,39 (-5,28, -3,50)	-2,30 (-3,17, -1,43)	-2,09 (-3,24, -0,95)	<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
Kwestionariusz MG-QoL15r	-5,65 (-7,17, -4,12)	-3,16 (-4,65, -1,67)	-2,49 (-4,45, -0,54)	0,0128

*Analiza oparta na modelu MMRM ANCOVA

Efekt leczenia w grupie przyjmującej zilukoplan dla wszystkich 4 punktów końcowych rozpoczął się szybko w 1 tygodniu, następnie zwiększył się do 4 tygodnia i utrzymywał się do 12 tygodnia.

W 12 tygodniu zaobserwowano klinicznie znaczącą i wysoce istotną statystycznie poprawę w łącznym wyniku MG-ADL (Rysunek 1) oraz w łącznym wyniku QMG dla zilukoplanu w porównaniu do placebo.

Rysunek 1: Zmiana od punktu wyjściowego łącznej punktacji w skali MG-ADL



Analiza oparta na modelu MMRM ANCOVA

Klinicznie istotna zmiana = zmiana 2-punktowa w wyniku MG-ADL

W 12 tygodniu odpowiedź kliniczna na leczenie określona na podstawie MG-ADL wystąpiła u 73,1% pacjentów w grupie przyjmującej zilukoplan bez leczenia doraźnego, w porównaniu do 46,1% w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,001$). U pięćdziesięciu ośmiu procent (58,0%) pacjentów w grupie przyjmującej zilukoplan wystąpiła odpowiedź kliniczna na podstawie wyniku QMG bez leczenia doraźnego w porównaniu do 33% w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,0012$).

W 12 tygodniu łączna liczba pacjentów, którzy wymagali leczenia doraźnego, wynosiła 5% w grupie przyjmującej zilukoplan i 11% w grupie przyjmującej placebo. Leczenie doraźne zdefiniowano jako immunoglobulina G podawana dożylnie (IVIG) albo wymiana osocza (PLEX).

Badanie MG0011 (RAISE-XT)

Dwustu pacjentów, którzy ukończyli badanie drugiej fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (MG0009) lub badanie trzeciej fazy (MG0010), włączono do otwartego badania kontynuacyjnego MG0011, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali zilukoplan w dawce zgodnie z Tabelą 1. Celem głównym było określenie długoterminowego bezpieczeństwa stosowania leku. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności były zmianą w stosunku do punktu wyjściowego w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w wyniku MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15r w 24 tygodniu. Wyniki uzyskane przez uczestników wcześniejszego badania MG0010 przedstawiono poniżej (Tabela 5).

Tabela 5: Średnia zmiana w stosunku do punktu wyjściowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (MG0010) do 24 tygodnia (12 tygodnia w badaniu MG0011) i 60 tygodnia (48 tygodnia w badaniu MG0011) w zakresie łącznych wyników MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15r

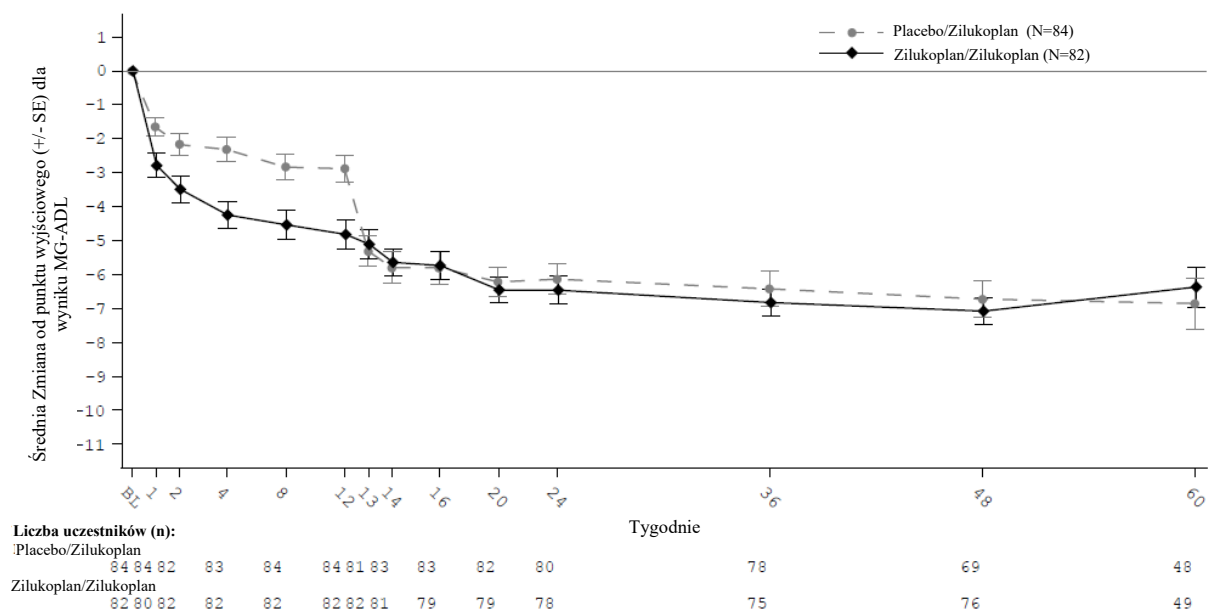
Punkty końcowe: zmiana od punktu wyjściowego w całkowitym wyniku w 24 tygodniu i 60 tygodniu*: Średnia LS (95% CI)	Zilukoplan (N=82)	Placebo/zilukoplan (N=84)
MG-ADL		
24 tydzień	-5,46 (0,59)	-5,20 (0,52)
60 tydzień	-5,16 (0,61)	-4,37 (0,54)
QMG		

24 tydzień	-7,10 (0,80)	-7,19 (0,69)
60 tydzień	-6,44 (0,83)	-6,15 (0,71)
MGC		
24 tydzień	-10,37 (1,15)	-11,12 (1,00)
60 tydzień	-8,89 (1,20)	-9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
24 tydzień	-8,09 (0,96)	-7,96 (0,89)
60 tydzień	-7,22 (0,99)	-6,09 (0,91)

Analiza oparta na modelu MMRM ANCOVA, gdzie leczenie doraźne i przerwanie leczenia są uznawane jako niepowodzenie leczenia. Zgon jest uznawany jako najgorszy możliwy wynik (np. wynik 24 w MG-ADL).

SE = błąd standardowy

Rysunek 2: Średnia zmiana w stosunku do punktu wyjściowego do 60 tygodnia badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby dla całkowitego wyniku MG-ADL



Immunogenność

W badaniu MG0010 i MG0011 (RAISE-XT) pacjentów poddawano badaniom na obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA) oraz przeciwciał przeciw glikolowi polietylenowemu (PEG).

W obu badaniach miana przeciwciał były niskie i nie ma dowodów na ich wpływ na farmakokinetykę lub farmakodynamikę i na klinicznie istotną skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania leku.

W badaniu MG0010 i MG0011 u dwóch pacjentów (2,4%) z każdej grupy, tej przyjmującej zilukoplan/zilukoplan i placebo/zilukoplan, w trakcie leczenia uzyskano dodatni wynik badania w kierunku obecności przeciwciał ADA i przeciwciał przeciwko PEG. Trzynastu pacjentów, (16%) w jednej grupie, w trakcie leczenia miało dodatni wynik w kierunku obecności przeciwciał przeciwko PEG, natomiast ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał ADA. Dwóch pacjentów, (2,4%) w grupie, w trakcie leczenia miało ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał PEG, natomiast dodatni w kierunku obecności przeciwciał ADA.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zilukoplan w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miastonii. Stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym zilukoplanu w zalecanej dawce (Tabełą 1) zdrowym uczestnikom, zilukoplan osiągał maksymalne stężenie w osoczu na ogół pomiędzy 3 a 6 godzinami po podaniu dawki. W badaniu MG0010 u pacjentów z gMG, po wielokrotnym podskórnym podawaniu raz na dobę zilukoplanu w zalecanej dawce (Tabełą 1), stężenia zilukoplanu w osoczu były spójne, przy czym minimalne stężenia w stanie stacjonarnym zostały osiągnięte do 4 tygodnia i utrzymane do 12 tygodnia.

Ekspozycja po podaniu podskórnym pojedynczych dawek zilukoplanu w brzuch, udo lub ramię była porównywalna.

Dystrybucja

Zilucoplan i czynny (RA103488) oraz główny nieczynny krążący metabolit (RA102758) silnie wiążą się z białkami osocza (>99%). Średnia objętość dystrybucji dla zilukoplanu (V_c/F) z wykorzystaniem analizy farmakokinetyki populacyjnej wynosi 3,51 L. Zilucoplan nie jest substratem dla typowych transporterów leków.

Metabolizm

Zilucoplan nie jest substratem głównych enzymów CYP. W osoczu wykryto 2 metabolity, czynny (RA103488) i główny nieczynny metabolit (RA102758). Tworzenie się RA103488 wynika głównie z aktywności cytochromu CYP450 4F2. RA103488 ma działanie farmakologiczne podobne do zilukoplanu, ale występuje w znacznie mniejszym stężeniu w porównaniu do zilukoplanu. Udział RA103488 w aktywności farmakologicznej jest mały. Ponadto, oczekuje się, że jako peptyd, zilucoplan będzie rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy na drodze szlaków katabolicznych.

Zilucoplan hamuje MRP3 w stężeniach terapeutycznych *in vitro*. Znaczenie kliniczne tego hamowania nie jest znane.

Eliminacja

Oczekuje się, że jako peptyd zilucoplan będzie rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy na drodze szlaków katabolicznych. Średni okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji w osoczu wynosił około 172 godziny (7-8 dni). Okres półtrwania wynosił odpowiednio 220 godzin i 96 godzin dla czynnego (RA103488) i głównego nieczynnego metabolitu (RA102758). Wydalanie zilukoplanu i jego metabolitów (RA103488 i RA102758) mierzone zarówno w moczu, jak i kale było nieistotne. Oczekuje się, że pegylowana część zilukoplanu jest wydalana głównie przez nerki, a rozpad części kwasów tłuszczowych odbywa się na drodze β-oksydacji do acetylo-CoA.

Liniowość lub nieliniowość

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej (dawki odpowiadające od 0,05 do 0,6 mg/kg mc.) farmakokinetyka zilukoplanu charakteryzuje się zależnym od celu usuwaniem leku, przy mniejszym niż proporcjonalny do dawki zwiększeniem ekspozycji wraz ze zwiększającymi się dawkami i po podaniu wielokrotnym w porównaniu do pojedynczej dawki.

Przeciwciała

Częstość występowania przeciwciał ADA i przeciwko PEG w badaniu trzeciej fazy u pacjentów z gMG była porównywalna pomiędzy grupą przyjmującą zilucoplan a grupą przyjmującą placebo (patrz punkt 5.1).

Status przeciwciał ADA i przeciwko PEG u pacjentów przyjmujących zilucoplan nie wpływał na stężenia zilukoplanu.

Szczególne grupy pacjentów

Masa ciała pacjenta

Analiza farmakokinetyki populacyjnej danych zebranych w badaniach dotyczących gMG wykazała, że masa ciała znacząco wpływa na farmakokinetykę zilukoplanu. Dawkowanie leku Zilucoplan zależy od kategorii masy ciała (patrz punkt 4.2); nie ma potrzeby dalszego dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że wiek nie wpływał na farmakokinetykę zilukoplanu. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę zilukoplanu i jego metabolitów badano w otwartym badaniu pierwszej fazy, w którym zdrowym uczestnikom i uczestnikom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny w przedziale od 15 do < 30 ml/min) podano pojedynczą zalecaną dawkę zilukoplanu (Tabela 1).

Ekspozycja ogólnoustrojowa na zilukoplan i jego główny nieczynny metabolit RA102758 nie różniła się u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja na czynny metabolit RA103488 była około 1,5-krotnie większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (definiowanych na podstawie wyniku w skali Childa-Pugha pomiędzy 7 a 9) na farmakokinetykę zilukoplanu i jego metabolitów badano w otwartym badaniu pierwszej fazy, w którym zdrowym uczestnikom i uczestnikom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby podano pojedynczą zalecaną dawkę zilukoplanu zalecana (Tabela 1).

Ekspozycja ogólnoustrojowa na zilukoplan była o 24% niższa u uczestników z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby w porównaniu do zdrowych uczestników, co było zgodne z wyższą ogólnoustrojową i szczytową ekspozycją na oba metabolity u uczestników z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych uczestników. Ekspozycja szczytowa na zilukoplan oraz końcowy okres półtrwania były porównywalne w obu grupach. Dalsza analiza farmakodynamiczna nie wykazała znaczących różnic w poziomach dopełniacza ani hamowania aktywności dopełniacza pomiędzy obiema grupami. Na podstawie tych wyników nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Grupy rasowe i etniczne

W badaniu klinicznym pierwszej fazy z udziałem zdrowych uczestników rasy kaukaskiej i uczestników z Japonii profil farmakokinetyczny zilukoplanu i jego dwóch metabolitów (RA102758 i RA103488) porównywano po podaniu pojedynczej dawki (Tabela 1), i po wielokrotnym podaniu dawki przez 14 dni. W obu grupach uzyskano zbliżone wyniki. Analiza farmakokinetyki populacyjnej dla zilukoplanu wykazała, że nie ma różnic pomiędzy różnymi rasami (rasa czarna/Afroamerykanin, Azjata/Japończyk i rasa kaukaska). Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Płeć

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano różnicy pomiędzy płciami w zakresie farmakokinetyki. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na człękoksztalnych zwierzętach z rzędu naczelnych stwierdzono zwyrodnienie pęcherzykowe/hiperplazję komórek nabłonkowych i nacieki komórek jednojądrzastych w różnych tkankach przy klinicznie istotnej ekspozycji. W trzustce objawiało się to czasami zwyrodnieniem komórek groniastych trzustki,

częściowo ze zwłóknieniem i zwyrodnieniem/regeneracją przewodów, i towarzyszyła temu zwiększona aktywność amylazy i lipazy w osoczu. W narządach rozrodczych samic (pochwa, szyjka macicy, macica) obserwowano nacieki komórek jednojądrzastych ze zwyrodnieniem nabłonka i metaplastją płaskonabłonkową szyjki macicy.

W badaniu płodności u samców małp obserwowano minimalne lub niewielkie zwyrodnienie/zubożenie linii zarodkowej przy ekspozycjach istotnych klinicznie, ale nasilenie tego działania nie zwiększało się wraz ze zwiększeniem dawki. Nie obserwowano wpływu na spermatogenezę. Wyniki badań u człękokszałtnych zwierząt z rzędu naczelnych mają niepewne znaczenie kliniczne i niektóre są prawdopodobnie związane z zakażeniami wtórnymi do farmakologicznego działania zilukoplanu, ale nie można wykluczyć innych mechanizmów. Wyniki te nie korelowały z żadnym wpływem na rozwój zarodka lub wynik ciąży (utrata ciąży, poród, wynik ciąży lub rozwój poporodowy niemowląt) u człękokszałtnych zwierząt z rzędu naczelnych przy podobnych poziomach dawek.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości z zastosowaniem zilukoplanu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan jednowodny
Disodu fosforan, bezwodny
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 – 8 °C).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pacjenci mogą przechowywać ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w temperaturze do 30°C tylko przez jeden okres trwający maksymalnie 3 miesiące. Po przechowywaniu produktu leczniczego Zilbrysq w temperaturze pokojowej nie należy go umieszczać z powrotem w lodówce i należy go wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 3 miesięcy lub przed upływem terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (szkło typu I) z cienkościenną igłą 29G 1/2 cala zamknięta szarym korkiem tłoka z gumy bromobutyłowej laminowanej fluoropolimerem. Igła jest zabezpieczona sztywną osłoną igły, składającą się z osłony igły z termoplastycznego elastomeru i polipropylenowej sztywnej osłony. Każda ampułko-strzykawka zawiera urządzenie zabezpieczające igłę, uchwyt na palec i kolorowy tłok:

Zilbrysq 16,6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,416 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z rubinowo-czerwonym tłokiem

Zilbrysq 23 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,574 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z pomarańczowym tłokiem

Zilbrysq 32,4 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,810 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z ciemnoniebieskim tłokiem

Opakowanie zawierające 7 ampułko-strzykawk z roztworem do wstrzykiwań 16,6 mg, 23 mg i 32,4 mg.

Opakowanie zbiorcze zawierające 28 (4 opakowania po 7) ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zilbrysq 16,6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/23/1764/001

EU/1/23/1764/002

Zilbrysq 23 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/23/1764/003

EU/1/23/1764/004

Zilbrysq 32,4 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/23/1764/005

EU/1/23/1764/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.12.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.