

▼ 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**

Rystiggo 140 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 140 mg rozanoliksyzumabu.

Jedna fiolka w 2 ml zawiera 280 mg rozanoliksyzumabu.

Jedna fiolka w 3 ml zawiera 420 mg rozanoliksyzumabu.

Jedna fiolka w 4 ml zawiera 560 mg rozanoliksyzumabu.

Jedna fiolka w 6 ml zawiera 840 mg rozanoliksyzumabu.

Rozanoliksyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliny G 4P (IgG4P) wytwarzanym w jajniku chomika chińskiego (CHO) przy użyciu technologii rekombinowanego DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 29 mg proliny, patrz punkt 4.4.

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbatu 80, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Bezbarwny do bladobrazowożółtego, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór, pH 5,6.

Rystiggo ma osmolalność 309–371 mOsmol/kg.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Rystiggo jest wskazany do stosowania w terapii dodanej oprócz standardowej terapii w leczeniu uogólnionej miastonii (ang. gMG - generalised myasthenia gravis) u dorosłych pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (ang. AChR - acetylcholine receptor (AChR) lub przeciwciał skierowanych przeciw mięśniowo-specyficznemu receptorowi kinazy tyrozyny anty-MuSK (ang. MuSK - muscle-specific tyrosine kinase).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinno zostać rozpoczęte i nadzorowane przez specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub neurozapalnymi.

### Dawkowanie

Cykl leczenia składa się z 1 dawki na tydzień podawanej przez 6 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono zalecaną całkowitą tygodniową dawkę rozanoliksyzumabu w zależności od masy ciała pacjenta. Do uzyskania odpowiedniej objętości do podania może być potrzebna jedna fiolka lub większa ich liczba, w zależności od dostępnych rozmiarów fiolek.

| Masa ciała            | ≥ 35 do <50 kg | ≥ 50 do < 70 kg | ≥ 70 to < 100 kg | ≥ 100 kg |
|-----------------------|----------------|-----------------|------------------|----------|
| Dawka tygodniowa (mg) | 280 mg         | 420 mg          | 560 mg           | 840 mg   |
| Dawka tygodniowa (ml) | 2 ml*          | 3 ml*           | 4 ml*            | 6 ml*    |

\*Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 140 mg rozanoliksyzumabu. Każda fiolka zawiera dodatkową objętość przeznaczoną do wstępnego wypełnienia linii infuzyjnej, patrz „Instrukcja użycia w ulotce dołączonej do opakowania”.

Kolejne cykle leczenia powinny być podawane zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić, w zależności od pacjenta. W ramach programu rozwoju klinicznego, u większości pacjentów występowały, pomiędzy cyklami, przerwy bez leczenia wynoszące od 4 do 13 tygodni. Około 10% pacjentów miało przerwy pomiędzy cyklami leczenia, trwające krócej niż 4 tygodnie.

W przypadku pominięcia zaplanowanej infuzji rozanoliksyzumab można podać do 4 dni po zaplanowanym terminie. Następnie należy wznowić pierwotny schemat dawkowania, aż do zakończenia cyklu leczenia.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ( $eGFR > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowania dawki nie uznaje się za konieczne, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu miały wpływ zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rozanoliksyzumabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Podanie podskórne.

Zaleca się podawanie rozanoliksyzumabu podskórnie, najlepiej w dolny prawy lub dolny lewy kwadrant brzucha, poniżej linii pępka. Infuzji nie należy podawać w miejscach, gdzie skóra jest tkliwa, zaczerwieniona lub stwardniała.

Podczas podawania pierwszego cyklu leczenia i podawania pierwszej dawki drugiego cyklu leczenia rozanoliksyzumabem należy dysponować zestawem leków do podania w wypadku wystąpienia reakcji związanych ze wstrzyknięciem lub reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

Instrukcje dotyczące materiałów niezbędnych do podania produktu można znaleźć poniżej i w punkcie 6.6. Przed podaniem rozanoliksyzumabu należy dokładnie zapoznać się z instrukcją użycia, patrz punkt 6.6.

Produkt leczniczy Rystiggo można podawać:

- stosując pompę infuzyjną (zwaną również jako pompa strzykawkowa), lub
- ręcznie, korzystając ze strzykawki

Produkt leczniczy Rystiggo może być podawany samodzielnie przez pacjenta lub przez opiekuna zgodnie z instrukcją użycia i po uprzednim przeszkoleniu w zakresie podawania infuzji podskórnych przeprowadzonym przez pracownika służby zdrowia.

## Infuzja z użyciem pompy

Należy stosować pompy infuzyjne, strzykawki i zestawy infuzyjne odpowiednie do podskórnego podawania produktów leczniczych (patrz punkt 6.6).

W przypadku zastosowania pompy bez funkcji programowania przed podaniem należy dostosować objętość produktu w strzykawce do przepisanej dawki.

W przypadku pompy infuzyjnej rozanoliksyzumab należy podawać przy stałej prędkości przepływu nieprzekraczającej 20 ml/h.

## Wstrzyknięcie podawane ręcznie za pomocą strzykawki

Należy stosować strzykawki i zestawy infuzyjne służące do podskórnego podawania produktów leczniczych.

Przed podaniem należy dostosować objętość produktu w strzykawce do przepisanej dawki.

Podawanie rozanoliksyzumabu za pomocą strzykawki powinno być prowadzone z komfortową dla pacjenta prędkością przepływu. W badaniach klinicznych czas trwania infuzji podawanej ręcznie wahał się od 1 do 30 minut, przy medianie wynoszącej 5 minut na pacjenta. Ten zakres czasu trwania infuzji może być wskazówką dla pacjenta lub opiekuna podczas szkolenia.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy właściwie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### Przełom miastenniczny

Nie badano leczenia rozanoliksyzumabem u pacjentów ze zbliżającym się przełomem miastennicznym lub jego pierwszymi objawami. Należy rozważyć kolejność rozpoczęcia cyklu leczenia pomiędzy ustalonymi metodami leczenia przełomu miastennicznego i leczenia z zastosowaniem rozanoliksyzumabu oraz ich potencjalne interakcje (patrz punkt 4.5).

### Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Zgłaszano aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane podaniem produktu) po leczeniu rozanoliksyzumabem. Jeśli wystąpią objawy odpowiadające aseptycznemu zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (ból głowy, gorączka, sztywność karku, nudności, wymioty), należy rozpocząć diagnostykę i leczenie zgodnie ze standardem opieki.

### Zakażenia

Ponieważ rozanoliksyzumab powoduje przemijające obniżenie poziomu IgG, ryzyko zakażeń może się zwiększyć (patrz punkt 5.1). Ogółem, w badaniach fazy 3 dotyczących gMG, zakażenia zgłoszono u 45,2% wszystkich pacjentów leczonych rozanoliksyzumabem. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania zakażeń w kolejnych cyklach. Poważne zakażenia odnotowano u 4,3% pacjentów. Nie należy rozpoczynać leczenia rozanoliksyzumabem u pacjentów z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia. Podczas leczenia rozanoliksyzumabem należy monitorować kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń. W przypadku wystąpienia istotnego klinicznie, aktywnego zakażenia należy rozważyć wstrzymanie podawania rozanoliksyzumabu do czasu ustąpienia zakażenia.

### Nadwrażliwość

Mogą wystąpić reakcje związane z infuzją, takie jak wysypka lub obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). W badaniu klinicznym były one łagodne do umiarkowanych. Pacjenci powinni być monitorowani podczas podawania rozanoliksyzumabu i przez 15 minut po jego zakończeniu pod kątem klinicznych oznak i objawów reakcji nadwrażliwości. Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości w trakcie podawania produktu (patrz punkt 4.8), należy przerwać infuzję rozanoliksyzumabu i w razie potrzeby zastosować odpowiednie środki. Po ustąpieniu reakcji można wznowić podawanie.

### Szczepienia

Nie badano odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionek w trakcie leczenia rozanoliksyzumabem. Nie jest znane bezpieczeństwo podawania żywych lub żywych atenuowanych szczepionek oraz odpowiedzi na ich podawanie. Wszystkie szczepionki należy podawać zgodnie z wytycznymi i co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rozanoliksyzumabem. W przypadku pacjentów leczonych rozanoliksyzumabem nie zaleca się szczepień żywymi lub żywymi atenuowanymi szczepionkami. W przypadku wszystkich innych szczepionek powinny one być podawane co najmniej 2 tygodnie po ostatniej infuzji cyklu leczenia i 4 tygodnie przed rozpoczęciem następnego cyklu.

### Immunogenność

W zbiorczych danych dotyczących leczenia cyklicznego z badania 3 fazy, po jednym cyklu leczenia rozanoliksyzumabem w 6 dawkach tygodniowych u 27,1% (42/155) pacjentów wystąpiły przeciwciała przeciwlękowe, a u 10,3% (16/155) wystąpiły przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące. Po wznowieniu leczenia odsetek pacjentów, u których wystąpiły przeciwciała przeciwlękowe i neutralizujące, wzrósł odpowiednio do 65% (13/20) i 50% (10/20) po 5 cyklach leczenia. Wytworzenie przeciwciał neutralizujących wiązało się z 24% zmniejszeniem całkowitej ekspozycji na rozanoliksyzumab w osoczu. Nie stwierdzono wpływu immunogenności na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 5.1 i 5.2).

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 29 mg proliny w każdym ml.

Stosowanie u pacjentów z hiperprolinemią powinno być ograniczone do przypadków, w których nie jest dostępne żadne alternatywne leczenie.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg polisorbatu 80 w każdym ml.

Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ponieważ rozanoliksyzumab wpływa na mechanizm recyklingu immunoglobuliny G (IgG) FcRn, oczekuje się, że stężenia w surowicy produktów leczniczych opartych na IgG (np. przeciwciał monoklonalnych i immunoglobuliny podawanej dożylnie [IVIg]) i białek fuzyjnych Fc-peptydu ulegną zmniejszeniu, jeśli podawane są jednocześnie z rozanoliksyzumabem lub w ciągu 2 tygodni po jego podaniu. Zaleca się rozpoczęcie tych terapii 2 tygodnie po podaniu rozanoliksyzumabu oraz monitorowanie skuteczności tych produktów leczniczych podawanych jednocześnie.

Leczenie immunoglobulinami podawanymi dożylnie lub podskórną, PLEX/plazmaferezą i immunoabsorpcją może zmniejszyć stężenie rozanoliksyzumabu.

Nie badano podawania szczepień podczas leczenia rozanoliksyzumabem i odpowiedź na jakąkolwiek szczepionkę nie jest znana. Ponieważ rozanoliksyzumab powoduje obniżenie poziomu IgG, podczas leczenia rozanoliksyzumabem nie zaleca się szczepień żywymi atenuowanymi lub żywymi szczepionkami (patrz punkty 4.4 i 5.3).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Dane dotyczące stosowania rozanoliksyzumabu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach u potomstwa matek leczonych urodzeniowy poziom IgG był bardzo niski, zgodnie z farmakologicznym mechanizmem działania rozanoliksyzumabu (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach nie wykazały jednak bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy. Leczenie kobiet w ciąży z zastosowaniem rozanoliksyzumabu należy rozważyć tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem.

Ponieważ oczekuje się, że rozanoliksyzumab zmniejszy poziom przeciwciał u matki, a także zahamuje przekazywanie przeciwciał u matki do płodu, przewiduje się zmniejszenie biernej ochrony noworodka. Dlatego też należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z podawaniem żywych/żywych atenuowanych szczepionek niemowlętom narażonym na rozanoliksyzumab w macicy (patrz punkt 4.4, podpunkt „Szczepienia”).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rozanoliksyzumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że matczyne immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Podanie rozanoliksyzumabu można rozważyć podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem.

#### Płodność

Wpływ rozanoliksyzumabu na płodność u ludzi nie jest znany. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Rozanoliksyzumab 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 ból głowy (48,4%), biegunka (25,0%) i gorączka (12,5%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, obserwowane w badaniach klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących gMG, wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (SOC) MedDRA w tabeli 1. W obrębie każdej klasy układów i narządów reakcje niepożądane są wymienione według częstotliwości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących reakcji.

Kategorie częstości definiuje się następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych**

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA            | Działania niepożądane                                 | Kategoria częstości występowania |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                | Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>1</sup>       | Często                           |
|                                                   | Zakażenie wirusem Herpes <sup>*6</sup>                | Nieznana                         |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Ból głowy <sup>2</sup>                                | Bardzo często                    |
|                                                   | Aseptyczne zapalenie opon <u>mózgowo-rdzeniowych*</u> | Nieznana                         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Biegunka                                              | Bardzo często                    |
|                                                   | Nudności*                                             | Często                           |
|                                                   | Wymioty*                                              | Często                           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Wysypka <sup>3</sup>                                  | Często                           |
|                                                   | Obrzęk naczynioruchowy <sup>4</sup>                   | Często                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów                                           | Często                           |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Gorączka                                              | Bardzo często                    |
|                                                   | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia <sup>5</sup>          | Często                           |

<sup>1</sup> Obejmuje przypadki zapalenia nosogardzieli,

<sup>2</sup> Obejmuje ból głowy i migrenę

<sup>3</sup> Obejmuje wysypkę, wysypkę grudkową i wysypkę rumieniową

<sup>4</sup> Obejmuje obrzęk języka

<sup>5</sup> Obejmuje wysypkę w miejscu wstrzyknięcia, reakcję alergiczną, rumień, zapalenie, dyskomfort oraz rumień i ból w miejscu infuzji

<sup>6</sup> Obejmuje przypadki półpaśca, opryszczki zwykłej i jamy ustnej

\* Ze spontanicznych zgłoszeń uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Ból głowy*

W badaniu MG0003 ból głowy był najczęstszą reakcją zgłoszoną odpowiednio u 31 (48,4 %) i 13 (19,4%) pacjentów leczonych rozanoliksyzumabem i placebo. Ból głowy występował najczęściej po pierwszej infuzji rozanoliksyzumabu i w ciągu 1 do 4 dni po infuzji. Z wyjątkiem 1 przypadku (1,6%) ciężkiego bólu głowy, wszystkie pozostałe bóle głowy miały nasilenie łagodne (28,1% [n=18]) lub umiarkowane (18,8% [n=12]) i nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania bólu głowy przy powtarzanym leczeniu cyklicznym.

### 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 Departamentu 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

Brak danych dotyczących objawów związanych z przedawkowaniem. Pojedyncza dawka podskórna do 20 mg/kg.mc. (2162 mg) i cotygodniowe dawki podskórne  $\approx$ 10 mg/kg mc. (1120 mg) przez okres do 52 tygodni były podawane zgodnie z protokołem w badaniach klinicznych bez wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę.

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, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L04AG16.

#### Mechanizm działania

Rozanoliksyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które obniża stężenie IgG w surowicy poprzez hamowanie wiązania IgG z FcRn, receptorem, który w warunkach fizjologicznych chroni IgG przed degradacją wewnątrzkomórkową i przywraca IgG z powrotem na powierzchnię komórki.

Dzięki temu samemu mechanizmowi rozanoliksyzumab obniża stężenie patogennych autoprzeciwciał IgG związanych z gMG. Dane kliniczne dotyczące rozanoliksyzumabu nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie albuminy, która wiąże się w innym miejscu z FcRn.

#### Działanie farmakodynamiczne

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z gMG cotygodniowe podskórne podawanie rozanoliksyzumabu w zalecanej dawce (patrz punkt 4.2) powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie całkowitego stężenia IgG w surowicy, ze znacznym zmniejszeniem stężenia IgG o 45% w porównaniu z wartością wyjściową, w ciągu 1 tygodnia i z maksymalnym zmniejszeniem o 73% po około 3 tygodniach. Po zakończeniu podawania stężenia IgG powracały do poziomu wyjściowego w ciągu około 8 tygodni. Podobne zmiany zaobserwowano podczas kolejnych cykli badania.

Zmniejszenie całkowitego stężenia IgG przez rozanoliksyzumab u pacjentów z przeciwciałami neutralizującymi nie różniło się od pacjentów z ujemnymi przeciwciałami przeciwelektrowymi (patrz punkt 4.4).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rozanoliksyzumabu oceniano u pacjentów z gMG w głównym badaniu fazy 3 MG0003. Długoterminowe bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność stosowania rozanoliksyzumabu oceniano w 2 badaniach kontynuacyjnych 3 fazy prowadzonych metodą otwartej próby (OLE, ang. *Open-Label Extension*). W 1 z tych badań OLE (MG0007) rozanoliksyzumab był podawany w 6-tygodniowych cyklach leczenia, w oparciu o potrzeby kliniczne.

#### Badanie MG0003

W badaniu MG0003 oceniano 200 pacjentów przez okres do 18 tygodni, w których pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej rozanoliksyzumab w dawkach zależnych od masy ciała, równoważnych w przybliżeniu ( $\approx$ ) 7 mg/kg mc. (odpowiadających zalecanej dawce; patrz punkt 4.2) lub większej dawce, lub placebo. Leczenie składało się z 1 dawki tygodniowo przez okres 6 tygodni, po którym następował 8-tygodniowy okres obserwacji.

W tym badaniu pacjenci musieli spełniać następujące główne kryteria podczas skriningu:

- wiek co najmniej 18 lat, masa ciała co najmniej 35 kg;
- rozpoznanie gMG i autooprzeciwciała przeciwko AChR lub MuSK;
- klasa II do IVa wg Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA),
- wynik w skali Miastenia - czynności dnia codziennego (MG-ADL, wynik na podstawie opinii pacjentów [PRO]) wynoszący co najmniej 3 ( $\geq 3$  punktami od objawów innych niż okulistyczne);
- wynik oceny ilościowej miastonii (QMG) wynoszący co najmniej 11;
- jeśli pacjent przyjmuje leczenie na gMG, musi być ono stabilne przed punktem wyjściowym badania i przez cały czas trwania badania (z wyjątkiem inhibitorów cholinesterazy)
- rozważane jako dodatkowe leczenie, takie jak IVIg i/lub PLEX

Pacjenci nie mogli wziąć udziału w badaniu, jeśli:

- całkowity poziom IgG w surowicy  $\leq 5,5$  g/l lub bezwzględna liczba neutrofilii  $< 1\,500$  komórek/mm<sup>3</sup>;
- klinicznie istotne aktywne zakażenie lub ciężkie zakażenia, zakażenia prątkami, wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C, zakażenia wirusem HIV;
- byli leczeni PLEX, IVIg przez 1 miesiąc i przeciwciałami monoklonalnymi w okresie od 3 do 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

Głównym punktem końcowym była zmiana od punktu wyjściowego do dnia 43 w zakresie wyniku MG-ADL. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności była zmiana od punktu wyjściowego do dnia 43 wyniku MG-C (złożony wynik oceny miastonii) i wyniku QMG. Odpowiedź na leczenie w tym badaniu definiowano jako poprawę o co najmniej 2 punkty w skali MG-ADL w dniu 43 w porównaniu do punktu wyjściowego cyklu leczenia.

Ogólnie rzecz biorąc, dane demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były zrównoważone w grupach leczenia. Większość pacjentów stanowiły kobiety (60,5%) w wieku poniżej 65 lat (75,5%); pacjenci byli głównie rasy białej (68,0%) lub azjatyckiej (10,5%) z gMG klasy II lub III według klasyfikacji MGFA (96,0%). Mediana wieku w momencie rozpoznania MG wynosiła 44,0 lata, a mediana czasu od rozpoznania wynosiła 5,8 lat. Odsetek pacjentów płci męskiej w grupie placebo był mniejszy (29,9%) niż w grupie otrzymującej rozanoliksyzumab w dawce  $\approx 7$  mg/kg mc. (40,9%). Rozkład autooprzeciwciał wśród pacjentów w badaniu MG0003 był następujący: dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko MuSK u 10,5% oraz dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko AChR u 89,5%. Ogółem 95,5% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden podstawowy lek na MG, którego przyjmowanie było kontynuowane podczas badania, w tym 85,5% otrzymywało inhibitory acetylocholinoesterazy, a także 64,0% otrzymywało kortykosteroidy, 50,0% otrzymywało leki immunosupresyjne, a 35,5% otrzymywało kortykosteroidy i leki immunosupresyjne w stałych dawkach.

W grupie otrzymującej rozanoliksyzumab i placebo mediana łącznego wyniku MG-ADL wynosiła 8,0, a mediana łącznego wyniku QMG wynosiła 15,0.

Wyniki głównego i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 2 poniżej. Łącznie odpowiednio 71,9% i 31,3% pacjentów w grupie otrzymującej rozanoliksyzumab i placebo spełniło kryteria odpowiedzi według MG-ADL.

**Tabela 2: Zmiana wyników skuteczności od punktu wyjściowego do dnia 43**

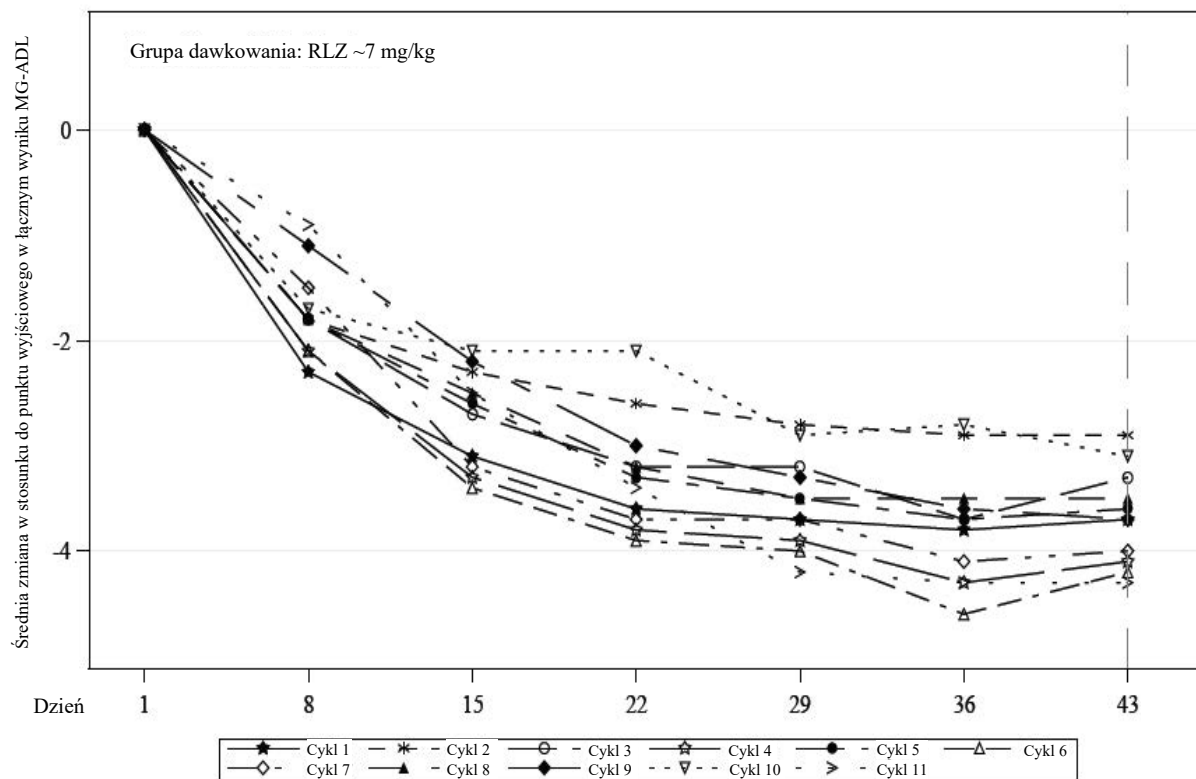
|                                                            | Placebo<br>(N=67) | Rozanoliksyzumab<br>≈7 mg/kg mc.<br>(N=66) |
|------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|
| MG-ADL                                                     |                   |                                            |
| Średnia w punkcie wyjściowym                               | 8,4               | 8,4                                        |
| Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego<br>Średnia LS (SE) | -0,784 (0,488)    | -3,370 (0,486)                             |
| Różnica w porównaniu z placebo                             | -2,586            |                                            |
| 95% CI dla różnicy                                         | -4,091, -1,249    |                                            |
| Wartość p dla różnicy                                      | <0,001            |                                            |
| MG-C                                                       |                   |                                            |
| Średnia w punkcie wyjściowym                               | 15,6              | 15,9                                       |
| Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego<br>Średnia LS (SE) | -2,029 (0,917)    | -5,930 (0,916)                             |
| Różnica w porównaniu z placebo                             | -3,901            |                                            |
| 95% CI dla różnicy                                         | -6,634, -1,245    |                                            |
| Wartość p dla różnicy                                      | <0,001            |                                            |
| QMG                                                        |                   |                                            |
| Średnia w punkcie wyjściowym                               | 15,8              | 15,4                                       |
| Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego<br>Średnia LS (SE) | -1,915 (0,682)    | -5,398 (0,679)                             |
| Różnica w porównaniu z placebo                             | -3,483            |                                            |
| 95% CI dla różnicy                                         | -5,614, -1,584    |                                            |
| Wartość p dla różnicy                                      | <0,001            |                                            |

≈ = przybliżona dawka; CI = przedział ufności; N = całkowita liczba pacjentów w grupie leczenia; LS = najmniejszy kwadrat; SE = błąd standardowy; MG-ADL = MG-czynności dnia codziennego; MG-C = złożony wynik oceny miastonii; QMG = jakościowa ocena miastonii; MG = miastenia.

W przypadku pacjentów z MuSK+, którzy otrzymywali rozanoliksyzumab w dawce ≈7 mg/kg mc. i mieli dostępne dane w dniu 43 (n = 5), wyniki były spójne z wynikami w grupie ogólnej.

Żaden z pacjentów leczonych rozanoliksyzumabem nie otrzymał terapii doraźnej i 3 pacjentów otrzymujących placebo otrzymało taką terapię w okresie leczenia. W trakcie okresu obserwacji, wśród pacjentów leczonych dawką ≈7 mg/kg mc., jeden pacjent otrzymał leczenie doraźne, a 19 pacjentów przeszło do otwartego badania kontynuacyjnego w celu otrzymania leczenia rozanoliksyzumabem.

W badaniu OLE MG0007 zaobserwowano stałą poprawę kliniczną po podaniu kolejnych cykli rozanoliksizumabu.



## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rystiggo 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 rozanoliksizumabu maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte po około 2 dniach. Bezwzględna biodostępność rozanoliksizumabu po podaniu podskórnym wynosiła około 70%, co oszacowano na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

### Dystrybucja

Oszacowana na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej pozorna objętość dystrybucji rozanoliksizumabu wynosi około 7 l.

## Metabolizm

Oczekuje się, że rozanoliksyzumab będzie rozkładany do małych peptydów i aminokwasów poprzez szlaki kataboliczne w sposób podobny do endogennej IgG.

## Eliminacja

Pozorny klirens liniowy dla wolnej substancji czynnej wynosi około 0,9 l/dobę. Okres półtrwania rozanoliksyzumabu zależy od stężenia i nie może być obliczony. Stężenie rozanoliksyzumabu w osoczu staje się niewykrywalne w ciągu tygodnia od podania.

## Liniowość lub nielineowość

Rozanoliksyzumab wykazał farmakokinetykę nielineową typową dla przeciwciała monoklonalnego, która jest uzależniona od dostępności cząsteczki docelowej. W stanie stacjonarnym przewiduje się, że maksymalne stężenia w osoczu i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) będą 3-krotnie wyższe i 4-krotnie wyższe przy dawkach zależnych od masy ciała wynoszących odpowiednio  $\approx 10$  mg/kg mc. w porównaniu z  $\approx 7$  mg/kg mc.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Wiek, płeć lub rasa*

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku, płci ani rasy na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu.

### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Nie oczekuje się jednak, aby zaburzenia czynności nerek lub wątroby wpływały na farmakokinetykę rozanoliksyzumabu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej czynność nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 38–161 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub biochemiczna i czynnościowa wątroby (aminotransferaza alaninowa [ALT], aminotransferaza asparaginianowa [AST], fosfataza alkaliczna i bilirubina) nie miały klinicznie istotnego wpływu na pozorny klirens liniowy rozanoliksyzumabu.

## Immunogenność

Wytworzenie przeciwciał neutralizujących wiązało się z 24% zmniejszeniem całkowitej ekspozycji na rozanoliksyzumab w osoczu. Nie stwierdzono widocznego wpływu immunogenności na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (w tym farmakologiczne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania i płodności) oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Podawanie małpom cynomolgus i rhesus powodowało spodziewane zmniejszenie stężenia IgG. Szczepienie podczas fazy leczenia wywoływało prawidłowe stężenie IgM i niską odpowiedź IgG z powodu przyspieszonej degradacji IgG. Jednak szczepienie przypominające po klirensie rozanoliksyzumabu wywołało prawidłową odpowiedź IgM i IgG.

Nie oceniano mutagennego potencjału rozanoliksyzumabu, jednak nie oczekuje się, aby przeciwciała monoklonalne zmieniały DNA lub chromosomy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego rozanoliksyzumabu.

W 26-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym nie zaobserwowano żadnych zmian związanych z leczeniem w męskich i żeńskich narządach rozrodczych ani w parametrach płodności samców i samic u zwierząt dojrzałych seksualnie.

Rozanoliksyzumab nie miał wpływu na rozwój zarodka i płodu oraz rozwój pourodzeniowy.

U potomstwa leczonych matek poziom IgG w chwili urodzenia był bardzo niski, zgodnie z oczekiwaniami farmakologicznymi. Poziom IgG powrócił do wartości kontrolnych lub wyższych w ciągu 60 dni. Nie stwierdzono wpływu na liczbę komórek układu odpornościowego, strukturę narządu limfatycznego ani funkcję układu odpornościowego potomstwa leczonych matek, ocenianą za pomocą testu TDAR (ang. *T-cell Dependent Antibody Response*).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Histydyna

Histydyny chlorowodorek jednowodny

Prolina

Polisorbat 80

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W przypadku braku badań dotyczących zgodności, nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi podczas infuzji.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 19 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeżeli metoda przygotowania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia bakteryjnego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania po przygotowaniu ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka (szkło typu I) z korkiem (gumowym) szczelnie zamkniętym kapslem i odrywany wieczkiem. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Każda fiolka jednorazowego użytku zawiera 2 ml, 3 ml, 4 ml lub 6 ml roztworu do wstrzykiwań. Nie wszystkie wielkości fiolek muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

### Specyfika materiałów

Roztwór rozanoliksyzumabu do wstrzykiwań może być podawany przy użyciu strzykawek polipropylenowych, jak również zestawów infuzyjnych zawierających polietylen (PE), polipropylen (PP), polietylen o niskiej gęstości (LDPE), poliestr, polichlorek winylu (PVC bez DEHP), poliwęglan (PC), fluorowany polipropylen etylenowy (FEP), uretan/akrylan, poliuretan, metaakrylonitryl-butadien-styren (MABS), silikon lub cykloheksanon. Nie należy używać urządzeń do podawania oznaczonych jako zawierające ftalan di(2-etyloheksylu) (DEHP).

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Instrukcja użycia

Przed podaniem leku Rystiggo należy uważnie przeczytać instrukcję użycia (więcej informacji można znaleźć w instrukcji użycia dołączonej do ulotki informacyjnej dla pacjenta):

#### *Wspólna instrukcja podawania wlewu za pomocą pompy i ręcznie*

- Odczekać, aż fiolki osiągną temperaturę pokojową. Może to potrwać od 30 minut do 120 minut. Nie używać urządzeń podgrzewających.
- Przed użyciem należy sprawdzić każdą fiolkę:
  - Termin ważności: nie podawać po upływie terminu ważności.
  - Kolor: roztwór powinien być bezbarwny do bladobrazowego, przezroczysty do lekko opalizującego. Nie używać fiolek, jeśli płyn wygląda na mętny, zawiera obce cząstki lub zmienił kolor.
  - Wieczko: nie używać w przypadku braku lub uszkodzenia nasadki ochronnej fiolek.
- Zebrać wszystkie elementy potrzebne do przeprowadzenia infuzji. Oprócz zestawu(-ów) fiolek, należy przygotować: strzykawkę (poj. 5 – 10 ml, zależnie od przepisanej dawki), igłę(-y) do strzykawki(-ek), igłę do pobierania produktu z fiolek lub adapter fiolek z odpowietrzeniem, wacik nasączony alkoholem, zestaw do infuzji, miskę lub ręcznik papierowy, taśmę opatrunkową lub przezroczysty opatrunek, pompę infuzyjną (jeśli dotyczy) i pojemnik na ostre odpady medyczne.
- Aby uniknąć ewentualnych przerw w podawaniu produktu Rystiggo należy przestrzegać poniższych warunków:
  - Zalecana długość drenu infuzyjnego 61 cm lub mniejsza.
  - Należy użyć zestawu infuzyjnego z igłą o średnicy 26 G lub większą.
- Podczas przygotowywania i podawania tego produktu należy stosować technikę aseptyczną.
- Do napełniania strzykawki używać igieł o średnicy 18 G lub większej.
- Pobrać całą zawartość fiolek do strzykawki. W fiolce pozostanie niewielka ilość leku, którą należy wyrzucić.
- W przypadku wielu fiolek należy użyć świeżej igły i powtórzyć poprzednie kroki.
- Wyjąć igłę ze strzykawki i podłączyć zestaw infuzyjny do strzykawki.
- Każda z fiolek zawiera pewną nadmiarową objętość produktu (aby umożliwić napełnienie drenu infuzyjnego), dlatego należy wstępnie ustawić pompę na podanie przepisanej objętości lub dostosować podawaną objętość, usuwając nadmiar produktu.
- Rozpocząć podawanie bezpośrednio po napełnieniu drenu infuzyjnego.

- Wybrać obszar infuzji: dolna prawa lub dolna lewa część brzucha, poniżej pępka. W żadnym przypadku nie należy podawać infuzji w miejscach, gdzie skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Unikać podawania infuzji w miejsca, na których znajdują się blizny lub rozstępy.
- Oczyszczyć miejsce infuzji wacikiem nasączonym alkoholem. Odczekać do wyschnięcia.
- Wprowadzić igłę zestawu do infuzji do tkanki podskórnej.
- W razie potrzeby należy użyć plastra lub przezroczystego opatrunku, aby utrzymać igłę w miejscu.
- Po zakończeniu infuzji nie należy przepłukiwać linii infuzyjnej, ponieważ objętość infuzji została dostosowana z uwzględnieniem strat w linii.

*Jeżeli produkt Rystiggo jest podawany za pomocą pompy infuzyjnej*

- Jeżeli to możliwe, należy ustawić limit alarmu braku przepływu w pompie strzykawkowej na maksymalną wartość.
- Aby przygotować pompę i napełnić dren infuzyjny, należy przestrzegać instrukcji dostarczonych z pompą infuzyjną.

## **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**

EU/1/23/1780/001  
EU/1/23/1780/002  
EU/1/23/1780/003  
EU/1/23/1780/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 styczeń 2024

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2025

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

