

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zilbrysq 16,6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Zilbrysq 23 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Zilbrysq 32,4 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zilbrysq 16,6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilukoplanu v množství ekvivalentním 16,6 mg zilukoplanu v 0,416 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq 23 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilukoplanu v množství ekvivalentním 23 mg zilukoplanu v 0,574 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq 32,4 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl zilukoplanu v množství ekvivalentním 32,4 mg zilukoplanu v 0,810 ml (40 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý až mírně opalizující a bezbarvý, bez viditelných částic. Hodnota pH a osmolalita roztoku jsou přibližně 7,0 resp. 300 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zilbrysq je indikován jako přídatná léčba ke standardní léčbě generalizované myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří mají pozitivní nález protilátek proti acetylcholinovým receptorům (AChR).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zilbrysq je určen k použití pod vedením a dohledem zdravotnických pracovníků, kteří mají zkušenosti s léčbou pacientů s neuromuskulárními poruchami.

Před zahájením léčby musí být pacienti očkováni proti *Neisseria meningitidis*. Pokud je nutné zahájit léčbu méně než 2 týdny po očkování, musí pacient dostat vhodnou profylaktickou antibiotickou léčbu až do 2 týdnů po první dávce vakcíny (viz body 4.3 a 4.4).

Dávkování

Doporučená dávka se podá ve formě subkutánní injekce jednou denně a každý den přibližně ve stejnou dobu.

Tabulka 1: Celková denní dávka podle rozmezí tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost pacienta	Dávka*	Počet předplněných injekčních stříkaček podle barvy
< 56 kg	16,6 mg	1 (rubínově červená)
≥ 56 až < 77 kg	23 mg	1 (oranžová)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (tmavě modrá)

* Doporučená dávka odpovídá přibližně 0,3 mg/kg.

Zilukoplan nebyl studován u pacientů s gMG třídy V podle Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba tuto dávku podat téhož dne; poté se následující den pokračuje v normálním dávkování. Nemá být podána více než jedna dávka denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). Zkušenosti se zilukoplanem u starších pacientů v klinických studiích jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 15 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou k dispozici žádné údaje o pacientech vyžadujících dialýzu.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 9 nebo nižší dle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku Zilbrysq u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena. Nelze doporučit žádné dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zilbrysq u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek se podává subkutánní injekcí.

Mezi vhodná místa vpichu patří přední část stehen, břicho a zadní strana horní části paží.

Místa vpichu je třeba obměňovat a injekce nemají být aplikovány do oblastí, kde je kůže citlivá, erytematózní, pohmožděná, ztvrdlá, nebo na místa, kde se nacházejí jizvy či strie.

Přípravek Zilbrysq si může aplikovat sám pacient a/nebo jiná osoba, která byla řádně vyškolená k podávání podkožních injekcí a dodržuje podrobné pokyny uvedené v návodu k použití na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti, kteří v současné době nejsou očkováni proti *Neisseria meningitidis* (viz bod 4.4).

Pacienti s probíhající infekcí *Neisseria meningitidis*.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce bakteriemi rodu *Neisseria*

Meningokoková infekce

Díky jeho mechanismu účinku může užívání zilukoplanu zvýšit náchylnost pacienta k infekcím bakterií *Neisseria meningitidis*. Jako preventivní opatření musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby.

Pokud je nutné zahájit léčbu méně než 2 týdny po očkování proti meningokokovým infekcím, musí pacient dostat vhodnou profylaktickou antibiotickou léčbu až do 2 týdnů po první dávce vakcíny. Meningokokové vakcíny snižují, ale zcela neodstraňují riziko meningokokových infekcí.

Vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W a, je-li k dispozici, séroskupině B se doporučují k prevenci běžných patogenních meningokokových séroskupin. Vakcinace a profylaktická antibiotická léčba mají probíhat podle nejnovějších relevantních doporučených postupů.

Během léčby mají být pacienti sledováni z hlediska známek a příznaků meningokokové infekce a v případě podezření na infekci musí být okamžitě vyšetřeni. V případě podezření na meningokokovou infekci je třeba přijmout vhodná opatření, jako je léčba antibiotiky a přerušení léčby přípravkem Zilbrysq, dokud nebude možné meningokokovou infekci vyloučit. Pokud se objeví známky nebo příznaky meningokokových infekcí, je třeba pacienty poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Předepisující lékaři musí být obeznámeni s edukačními materiály pro léčbu meningokokových infekcí a musí předat pacientům léčeným zilukoplanem Kartu pacienta a Příručku pro pacienta/pečovatele.

Ostatní infekce bakteriemi rodu *Neisseria*

Kromě *Neisseria meningitidis* mohou být pacienti léčení zilukoplanem náchylní také k infekcím jinými druhy bakterií rodu *Neisseria*, jako jsou gonokokové infekce. Pacienti musí být informováni o důležitosti prevence a léčby kapavky.

Imunizace

Před zahájením léčby zilukoplanem se doporučuje, aby pacienti zahájili imunizace podle současných imunizačních doporučených postupů.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné předplněné injekční stříkačce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě výsledků testování *in vitro* zilukoplan klinicky relevantně neinhibuje ani neindukuje enzymy metabolizující léčiva (CYP a UGT) ani běžné transportéry.

Na základě potenciálního inhibičního účinku zilukoplanu na cytotoxicitu rituximabu závislou na komplementu může zilukoplan snížit očekávané farmakodynamické účinky rituximabu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání zilukoplanu těhotným ženám.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Léčbu těhotných žen přípravkem Zilbrysq lze zvážit pouze v případě, že klinické přínosy převažují nad riziky.

Kojení

Není známo, zda se zilukoplan vylučuje do mateřského mléka nebo zda se po perorálním požití novorozenci/kojenci systémově absorbuje. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání zilukoplanu.

Fertilita

Účinek zilukoplanu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. V některých studiích fertility a toxicity po opakovaných dávkách na nehumánních primátech byly pozorovány nálezy s nejistým klinickým významem u samčích a samičích reprodukčních orgánů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zilbrysq nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly reakce v místě injekce [podlitina v místě injekce (13,9 %) a bolest v místě injekce (7,0 %)] a infekce horních cest dýchacích [nazofaryngitida (5,2 %), infekce horních cest dýchacích (3,5 %) a sinusitida (3,5 %)].

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky ze sdružených placebem kontrolovaných (n = 115) a otevřených prodloužených (n = 213) studií gMG spolu s klasifikací frekvence u pacientů léčených zilukoplanem podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích*
Gastrointestinální poruchy	Časté	Průjem
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Reakce v místě injekce*
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina lipázy*
	Časté	Zvýšená hladina amylázy*
	Méně časté	Zvýšení počtu eozinofilů v krvi*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Morfea ^a

* Viz část Popis vybraných nežádoucích účinků.

^a Morfea byla hlášena pouze v dlouhodobých otevřených klinických studiích. Maximální doba expozice ZLP během dlouhodobých klinických studií byla více než 4 roky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě injekce

Nejčastějšími reakcemi byly podlitina v místě vpichu, bolest, uzel, pruritus a hematom. Všechny případy byly mírné nebo středně závažné a méně než 3 % reakcí vedlo k ukončení léčby.

Infekce horních cest dýchacích

Nejčastějšími infekcemi byly nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a sinusitida. Více než 95 % případů bylo mírných nebo středně závažných a nevedlo k ukončení léčby. Ve sdružených placebem kontrolovaných studiích byly infekce horních cest dýchacích hlášeny u 13,0 % pacientů léčených zilukoplanem a u 7,8 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Zvýšení hladin enzymů slinivky břišní

Byly pozorovány případy zvýšení hladiny lipázy (5,2 %) a/nebo amylázy (6,1 %). Tato zvýšení byla přechodná a vzácně vedla k ukončení léčby. Většina z nich se objevila do 2 měsíců od zahájení léčby zilukoplanem a normalizovala se do 2 měsíců.

Zvýšení počtu eozinofilů v krvi

Bylo pozorováno zvýšení počtu eozinofilů v krvi. Jednalo se o přechodné jevy, které nevedly k ukončení léčby. Většina z nich se objevila do 2 měsíců od zahájení léčby zilukoplanem a normalizovala se do 1 měsíce.

Morfea

Případy morfeje byly pozorovány pouze po dlouhodobé léčbě během otevřené prodloužené studie. Většina případů měla dobu do nástupu delší než jeden rok od zahájení léčby, byla mírná nebo středně závažná a nevedla k ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité.

Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ve studii se zdravými dobrovolníky, ve které byly 32 účastníkům podávány dávky odpovídající dvojnásobku doporučené dávky (odpovídající přibližně 0,6 mg/kg; tabulka 1) subkutánně po dobu až 7 dnů, byly údaje o bezpečnosti konzistentní s bezpečnostním profilem doporučené dávky.

V případě předávkování se doporučuje, aby pacienti byli pečlivě sledováni s ohledem na případné nežádoucí účinky a v případě nutnosti aby byla okamžitě zavedena vhodná podpůrná opatření.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ06

Mechanismus účinku

Zilukoplan je syntetický makrocyclický peptid s 15 aminokyselinami, který inhibuje účinky proteinu komplementu C5 prostřednictvím duálního mechanismu účinku. Specificky se váže na protein C5, čímž inhibuje jeho štěpení C5 konvertázou na C5a a C5b, což má za následek downregulaci sestavení a cytolytické aktivity membranolýtického komplexu (MAC). Navíc, zilukoplan prostřednictvím vazby na C5b část C5 stericky brání vazbě C5b na C6, čímž zabráňuje následnému sestavení a aktivitě MAC, pokud by došlo ke vzniku jakéhokoli C5b.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinek zilukoplanu byl analyzován prostřednictvím schopnosti inhibovat *ex vivo* lýzu ovčích červených krvinek (sRBC) indukovanou komplementem.

Údaje ze studií fáze 2 a fáze 3 ukazují rychlou, úplnou (> 95%) a trvalou inhibici komplementu zilukoplanem při dávkování podle tabulky 1.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost zilukoplanu byla hodnocena ve 12týdenní multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii MG0010 (RAISE) a otevřené prodloužené studii MG0011 (RAISE-XT).

Studie MG0010 (RAISE)

Zařazeno bylo celkem 174 pacientů ve věku nejméně 18 let, kteří měli generalizovanou myasthenia gravis pozitivní na protilátky proti acetylcholinovým receptorům, skóre činností každodenního života pro myasthenia gravis (Myasthenia Gravis - Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 6 a skóre pro kvantitativní myasthenia gravis (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG Score) ≥ 12 (viz tabulka 3).

Pacienti byli léčeni jednou denně buď zilukoplanem (v dávkách podle tabulky 1), nebo jim bylo podáváno placebo, přičemž do jednotlivých skupin bylo randomizováno 86, resp. 88 pacientů. Byla povolena stabilní standardní léčba (Standard of care, SOC). Většina pacientů byla při zahájení léčby gMG léčena parasymptomimetiky (84,5 %), systémovými kortikosteroidy (63,2 %) a nesteroidními imunosupresivy (51,1 %).

Primárním cílovým parametrem byla změna celkového skóre MG-ADL oproti výchozímu stavu do 12. týdne.

Klíčovými sekundárními cílovými parametry byly změna oproti výchozímu stavu do 12. týdne v celkovém skóre QMG, v celkovém skóre na škále myasthenia gravis (Myasthenia Gravis Composite, MGC) a v celkovém skóre na škále kvality života MG (MG-QoL15r) (tabulka 4).

Pacienti s klinickou odpovědí MG-ADL byli definováni jako osoby, u nichž došlo k poklesu alespoň o 3 body bez záchranné léčby, a pacienti s klinickou odpovědí QMG byli definováni jako osoby, u nichž došlo k poklesu alespoň o 5 bodů bez záchranné léčby.

Tabulka 3: Demografické údaje a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu u pacientů zařazených do studie MG0010

	Zilukoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)
Věk v letech, průměrná hodnota (SD)	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Věk při nástupu v letech, průměrná hodnota (SD)	43,5 (17,4)	44,0 (18,7)
Věk ≥ 65 let	22 (25,6)	26 (29,5)
Pohlaví, muž, n (%)	34 (39,5)	41 (46,6)
Průměrná hodnota skóre MG-ADL (SD) ve výchozím stavu	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)
Průměrná hodnota skóre QMG (SD) ve výchozím stavu	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)
Průměrná hodnota skóre MGC (SD) ve výchozím stavu	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)
Průměrná hodnota skóre MG-QoL 15r (SD)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Doba trvání onemocnění v letech, průměrná hodnota (SD)	9,3 (9,5)	9,0 (10,4)
Třída MGFA při screeningu, n (%) třída II	22 (25,6)	27 (30,7)
Třída MGFA při screeningu, n (%) třída III	60 (69,8)	57 (64,8)
Třída MGFA při screeningu, n (%) třída IV	4 (4,7)	4 (4,5)

Tabulka 4 uvádí změny celkových skóre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r ve 12. týdně oproti výchozí hodnotě. Průměrná výchozí skóre byla 10,9 a 10,3 pro MG-ADL, 19,4 a 18,7 pro QMG, 21,6 a 20,1 pro MGC a 18,9 a 18,6 pro MG-QoL15r pro skupiny s placebem resp. zilukoplanem.

Tabulka 4: Změny celkových skóre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r ve 12. týdně oproti výchozí hodnotě

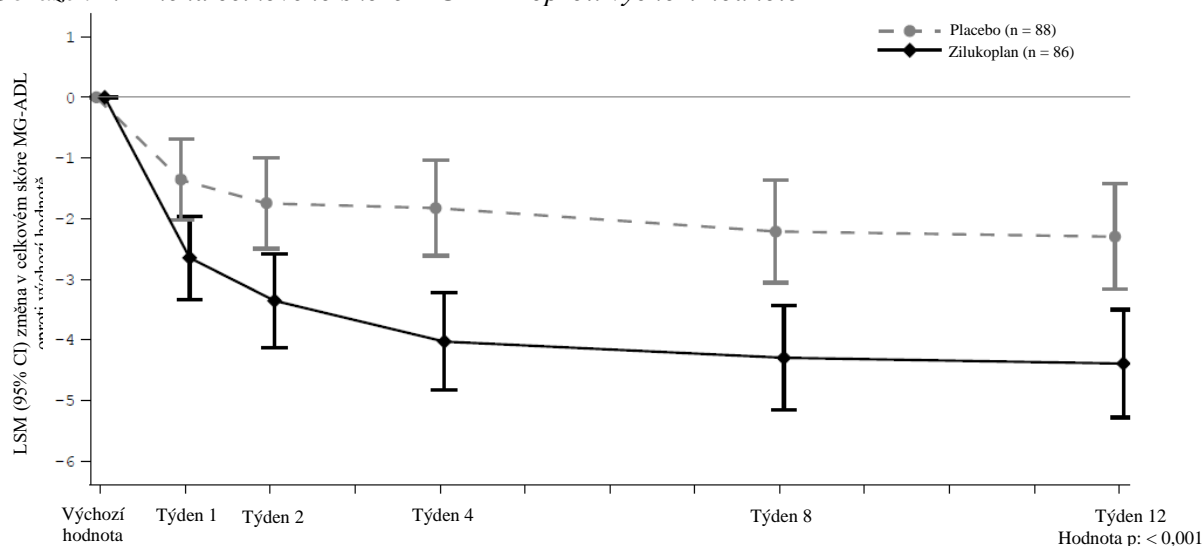
Cílové parametry: Změna celkového skóre ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě: Průměrná hodnota získaná metodou nejmenších čtverců (LS) (95% CI)	Zilukoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)	Změna průměrného rozdílu získaná metodou LS pro zilukoplan oproti placebo (95% CI)	p-hodnota *
MG-ADL	-4,39 (-5,28; -3,50)	-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 modelu MMRM ANCOVA

Účinek léčby ve skupině se zilukoplanem pro všechny 4 cílové parametry nastoupil rychle v 1. týdnu, dále se zvýšil do 4. týdne a přetrval až do 12. týdne.

Ve 12. týdnu bylo pozorováno klinicky významné a vysoce statisticky významné zlepšení celkového skóre MG-ADL (obrázek 1) a celkového skóre QMG u zilukoplanu oproti placebo.

Obrázek 1: Změna celkového skóre MG-ADL oproti výchozí hodnotě



Analýza založená na modelu MMRM ANCOVA

Klinicky významná změna = změna skóre MG-ADL o 2 body

Ve 12. týdnu bylo 73,1 % pacientů ve skupině se zilukoplanem pacienti s klinickou odpovědí MG-ADL bez záchranné léčby oproti 46,1 % pacientů ve skupině s placebem ($p < 0,001$). Padesát osm procent (58 %) pacientů ve skupině se zilukoplanem byli pacienti s klinickou odpovědí QMG bez záchranné léčby oproti 33,0 % pacientů ve skupině s placebem ($p = 0,0012$).

Ve 12. týdnu byl kumulativní podíl pacientů, kteří potřebovali záchrannou léčbu, ve skupině se zilukoplanem 5 % a ve skupině s placebem 11 %. Záchranná léčba byla definovaná jako intravenózně podávaný imunoglobulin G (IVIG) nebo výměna plazmy (PLEX).

Studie MG0011 (RAISE-XT)

Dvě stě pacientů, kteří dokončili placebem kontrolované studie fáze 2 (MG0009) nebo fáze 3 (MG0010), pokračovalo v otevřené prodloužené studii MG0011, ve které všichni pacienti dostávali zilukoplan (v dávkách podle tabulky 1) denně. Primárním cílovým parametrem byla dlouhodobá bezpečnost. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly změna skóre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r ve 24. týdnu oproti výchozímu stavu dvojitě zaslepené studie. Níže jsou výsledky dřívějších účastníků studie MG0010 (tabulka 5).

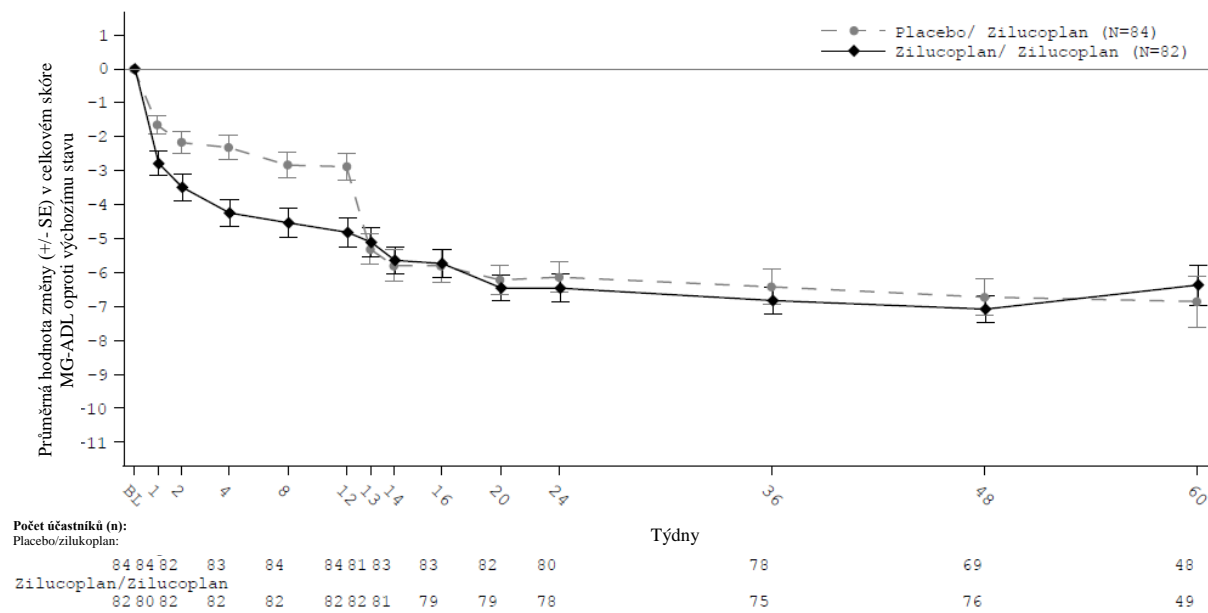
Tabulka 5: Průměrná hodnota změny oproti výchozímu stavu (MG0010) dvojitě zaslepené studie do 24. (12. týden v MG0011) a 60. (48. týden v MG0011) týdne otevřeného prodloužení v celkových skóre MG-ADL, QMG, MGC a MG-QoL15r

Cílové parametry: Změna celkového skóre ve 24. a 60. týdnu oproti výchozí hodnotě: Průměrná hodnota získaná metodou LS (95% CI)	Zilukoplan (n = 82)	Placebo/zilukoplan (n = 84)
MG-ADL		
24. týden	-5,46 (0,59)	-5,20 (0,52)
60. týden	-5,16 (0,61)	-4,37 (0,54)
QMG		
24. týden	-7,10 (0,80)	-7,19 (0,69)
60. týden	-6,44 (0,83)	-6,15 (0,71)
MGC		
24. týden	-10,37 (1,15)	-11,12 (1,00)
60. týden	-8,89 (1,20)	-9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
24. týden	-8,09 (0,96)	-7,96 (0,89)
60. týden	-7,22 (0,99)	-6,09 (0,91)

Analýza založená na modelu MMRM ANCOVA, kde se záchranná léčba a přerušení léčby počítají jako selhání léčby; úmrtí se připisuje nejhorší možné skóre (např. skóre 24 pro MG-ADL)

SE = standardní chyba

Obrázek 2: Průměrná hodnota změny oproti výchozímu stavu dvojitě zaslepené studie do 60. týdne pro celkové skóre MG-ADL



Imunogenita

Ve studiích MG0010 a MG0011 (RAISE-XT) byli pacienti testováni na pozitivitu protilátek proti lékům (ADA) a pozitivitu protilátek proti polyetylenglykolu (PEG).

V obou studiích byly titry protilátek nízké a nebyl prokázán žádný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku a žádný klinicky významný vliv na účinnost nebo bezpečnost.

Ve studii MG0010 a MG0011 měli 2 pacienti (2,4 %) ve skupině se zilukoplanem / zilukoplanem a 2 pacienti ve skupině s placebem / zilukoplanem pozitivní nález ADA a protilátek proti PEG vznikajících při léčbě. Třináct subjektů (16 %) v každém rameni mělo pozitivní nález protilátek proti PEG vznikajících při léčbě a současně negativní nález ADA. Dva pacienti (2,4 %) v každém rameni měli negativní nález protilátek proti PEG a současně pozitivní nález ADA vznikajících při léčbě.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií se zilukoplanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě myasthenia gravis. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po jednorázovém a opakovaném denním subkutánním podávání zilukoplanu v doporučené dávce (tabulka 1) zdravým subjektům dosáhl zilukoplan vrcholové plazmatické koncentrace obecně mezi 3 a 6 hodinami po podání dávky.

Ve studii MG0010 u pacientů s gMG byly po každodenním opakovaném subkutánním podání zilukoplanu v doporučené dávce (tabulka 1) plazmatické koncentrace zilukoplanu konzistentní, přičemž minimální koncentrace v ustáleném stavu byly dosaženy do 4. týdne a udržovány do 12. týdne.

Expozice po subkutánním podání jednotlivých dávek zilukoplanu do břicha, stehna nebo horní části paže byly srovnatelné.

Distribuce

Zilukoplan a aktivní (RA103488) a hlavní neaktivní (RA102758) cirkulující metabolity jsou vysoce vázány na plazmatické proteiny (> 99 %). Průměrná hodnota distribučního objemu zilukoplanu (V_d/F) pomocí populační farmakokinetické analýzy je 3,5 l. Zilukoplan není substrátem pro běžné transportéry léků.

Metabolismus

Zilukoplan není substrátem hlavních enzymů CYP. V plazmě byly zjištěny 2 metabolity, aktivní (RA103488) a hlavní neaktivní metabolit (RA102758). Tvorba RA103488 je zprostředkována hlavně cytochromem CYP450 4F2. Metabolit RA103488 vykazuje farmakologickou aktivitu podobnou zilukoplanu, ale je přítomen v mnohem nižší koncentraci než zilukoplan. Příspěvek metabolitu RA103488 k farmakologické aktivitě je nízký. Dále se očekává, že se zilukoplan, jakožto peptid, rozloží na menší peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami.

Zilukoplan inhibuje MRP3 *in vitro* v terapeutických koncentracích; klinická významnost této inhibice není známa.

Eliminace

Očekává se, že se zilukoplan, jakožto peptid, rozloží na menší peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami. Průměrná hodnota terminálního poločasů plazmatické eliminace činila přibližně 172 hodin (7–8 dnů). Poločas činil 220 hodin pro aktivní (RA103488), resp. 96 hodin pro hlavní neaktivní metabolit (RA102758). Vylučování zilukoplanu a jeho metabolitů (RA103488 a RA102758) měřené v moči i stolici bylo zanedbatelné. Předpokládá se, že pegylovaná část zilukoplanu se vylučuje hlavně ledvinami a degradace části mastných kyselin probíhá hlavně β -oxidací na acetyl-CoA.

Linearita/nelinearita

V populační farmakokinetické analýze (dávky odpovídající 0,05 až 0,6 mg/kg) se farmakokinetika zilukoplanu vyznačovala dispozíci léku závislého na cíli s menším než přímo úměrným nárůstem expozice při zvyšujících se dávkách a po několika dávkách ve srovnání s jedinou dávkou.

Protilátky

Výskyt ADA a protilátek proti PEG ve studii fáze 3 u pacientů s gMG byl srovnatelný mezi léčebnou skupinou se zilukoplanem a léčebnou skupinou s placebem (viz bod 5.1).

Stav ADA a protilátek proti PEG u pacientů léčených zilukoplanem neovlivnil koncentrace zilukoplanu.

Zvláštní populace

Tělesná hmotnost

Populační farmakokinetická analýza údajů shromážděných v rámci studií gMG ukázala, že tělesná hmotnost významně ovlivňuje farmakokinetiku zilukoplanu. Dávkování zilukoplanu je založeno na kategoriích tělesné hmotnosti (viz bod 4.2), není nutná žádná další úprava dávkování.

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy věk neovlivňoval farmakokinetiku zilukoplanu. Není nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku zilukoplanu a jeho metabolitů byl zkoumán v otevřené studii fáze 1, kde byla zdravým subjektům a subjektům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu mezi 15 až <30 ml/min) podána jedna doporučená dávka zilukoplanu (tabulka 1).

Systémová expozice zilukoplanu a hlavnímu neaktivnímu metabolitu RA102758 se nelišila u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Expozice aktivnímu metabolitu RA103488 byla přibližně 1,5násobně vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin.

Na základě výsledků farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Účinky středně těžké poruchy funkce jater (jak je definována skóre mezi 7 a 9 dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku zilukoplanu a jeho metabolitů byly zkoumány v otevřené studii fáze 1, kde byla zdravým subjektům a subjektům se středně těžkou poruchou funkce jater podána jedna doporučená dávka zilukoplanu (tabulka 1).

Systémová expozice zilukoplanu byla o 24 % nižší u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými subjekty, což odpovídalo vyšší systémové a vrcholové expozici u obou metabolitů u subjektů s poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými subjekty. Vrcholová expozice zilukoplanu a terminální poločas byly u obou skupin srovnatelné. Další farmakodynamická analýza neidentifikovala významné rozdíly v hladinách komplementu nebo inhibici aktivity komplementu mezi oběma skupinami. Na základě těchto výsledků není u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nutná žádná úprava dávkování.

Rasové a etnické skupiny

V klinické studii fáze 1 u zdravých subjektů bělošského a japonského etnika byl farmakokinetický profil zilukoplanu a jeho dvou metabolitů (RA102758 a RA103488) porovnáván po jednorázové dávce (tabulka 1) a po opakovaných dávkách podávaných po dobu 14 dnů. Výsledky byly u obou skupin obecně podobné. Populační farmakokinetická analýza pro zilukoplan ukázala, že mezi různými rasovými kategoriemi (černošská/afroamerická, asijská/japonská a bělošská) nejsou žádné rozdíly. Není nutná žádná úprava dávkování.

Pohlaví

V populační farmakokinetické analýze nebyl pozorován žádný rozdíl ve farmakokinetice mezi pohlavími. Není nutná žádná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách provedených na nehumánních primátech se při klinicky relevantní expozici vyskytla vezikulární degenerace/hyperplazie epiteliálních buněk a infiltráty mononukleárních buněk v různých tkáních. Ve slinivce břišní se to někdy projevilo jako degenerace pankreatických acinárních buněk, u některých s fibrózou, a degenerace/regenerace vývodů a bylo to doprovázeno zvýšenými plazmatickými koncentracemi amylázy a lipázy. V samičích reprodukčních orgánech (vagině, děložním čípku, děloze) byly pozorovány mononukleární buněčné infiltráty s epiteliální degenerací a cervikální skvamózní metaplazií. Ve studii fertility u opičích samců byla

pozorována minimální až mírná degenerace/deplece zárodečné linie u klinicky relevantních expozičních, ale závažnost se nezvyšovala s dávkou. Nebyl zjištěn žádný vliv na spermatogenezi. Nálezy u nehumánních primátů mají nejistý klinický význam a některé možná souvisejí se sekundárními infekcemi souvisejícími s farmakologickým účinkem zilukoplanu, nelze však vyloučit ani jiné mechanismy. Nálezy nekorelovaly s žádnými účinky na embryofetální vývoj nebo výsledky březosti (potrat, porod, výsledky březosti nebo postnatální vývoj kojených mláďat) u nehumánních primátů při podobných hladinách dávek.

S přípravkem zilukoplan nebyly provedeny žádné studie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrogenfosforečnan sodný
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pacienti mohou předplněnou injekční stříkačku uchovávat při pokojové teplotě až do 30 °C v původním obalu po dobu maximálně 3 měsíců. Jakmile byl přípravek Zilbrysq uchováván při pokojové teplotě, nesmí být umístěn zpět do chladničky, a pokud nebyl spotřebován během 3 měsíců nebo do data použitelnosti, podle toho, co nastane dříve, je třeba jej zlikvidovat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s tenkostěnnou jehlou 29G ½" uzavřenou pístovou zátkou z brombutylové pryže potažené šedým fluoropolymerem. Jehla je chráněna pevným krytem sestávajícím z termoplastického elastomerového krytu jehly a polypropylenového pevného krytu. Jedna předplněná injekční stříkačka je předem sestavena s bezpečnostním zařízením jehly, rukojetí a barevným pístem:

Zilbrysq 16,6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0,416 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce s rubínově červeným pístem

Zilbrysq 23 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
0,574 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce s oranžovým pístem

Zilbrysq 32,4 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

0,810 ml injekčního roztoku v předplněné injekční stříkačce s tmavě modrým pístem

Balení se 7 předplněnými injekčními stříkačkami po 16,6 mg, 23 mg a 32,4 mg injekčního roztoku. Vícečetné balení obsahující 28 (4 balení po 7 ks) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zilbrysq 16,6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/23/1764/001
EU/1/23/1764/002

Zilbrysq 23 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/23/1764/003
EU/1/23/1764/004

Zilbrysq 32,4 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
EU/1/23/1764/005
EU/1/23/1764/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

01. 12. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.