

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

1. NÁZOV LIEKU

Rystiggo 140 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 140 mg rozanolixizumabu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 2 ml obsahuje 280 mg rozanolixizumabu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 3 ml obsahuje 420 mg rozanolixizumabu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 4 ml obsahuje 560 mg rozanolixizumabu.

Jedna injekčná liekovka s objemom 6 ml obsahuje 840 mg rozanolixizumabu.

Rozanolixizumab je rekombinantná, humanizovaná imunoglobulínová G 4P (IgG4P) monoklonálna protilátka proti neonatálnemu receptoru kryštalizovateľného fragmentu (FcRn) produkovaná technológiou rekombinantnej DNA vo vaječníku čínskeho škrečka (CHO).

Pomocná látka so známym účinkom ^{1*}

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 29 mg prolínu, pozri časť 4.4.

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Bezfarebný až svetlý hnedastožltý, číry až mierne opaleskujúci roztok, pH 5,6.

Rystiggo má osmolalitu 309 – 371 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie ^{2*}

Rystiggo je indikovaný ako prídavná terapia k štandardnej liečbe generalizovanej myasténie gravis (gMG) u dospelých pacientov s pozitívnymi protilátkami proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej tyrozínkináze (MuSK).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a má prebiehať pod dohľadom špecializovaných zdravotníckych pracovníkov, ktorí majú skúsenosti s liečbou pacientov s neuromuskulárnymi alebo neurozápalovými poruchami.

^{1*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{2*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie ^{3*}

Liečebný cyklus pozostáva z 1 dávky týždenne počas 6 týždňov.

V nasledujúcej tabuľke sa uvádza odporúčaná celková týždenná dávka rozanolixizumabu podľa telesnej hmotnosti pacienta. Na dosiahnutie vhodného objemu, ktorý má byť podaný, môžu byť v závislosti od dostupnosti veľkostí injekčných liekoviek potrebné viaceré injekčné liekovky.

Telesná hmotnosť	≥ 35 až < 50 kg	≥ 50 až < 70 kg	≥ 70 až < 100 kg	≥ 100 kg
Týždenná dávka (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Týždenná dávka (ml)	2 ml*	3 ml*	4 ml*	6 ml*

* Jeden ml injekčného roztoku obsahuje 140 mg rozanolixizumabu. Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem na naplnenie infúznej hadičky, pozri časť „Pokyny na použitie v písomnej informácii pre používateľa“.

Nasledujúce liečebné cykly sa majú podávať podľa klinického hodnotenia. Frekvencia liečebných cyklov sa môže líšiť v závislosti od pacienta. V programe klinického vývoja mala väčšina pacientov medzi cyklami intervaly bez liečby trvajúce 4 – 13 týždňov. Približne 10 % pacientov malo interval bez liečby medzi cyklami kratší ako 4 týždne.

Ak sa plánovaná infúzia vynechá, rozanolixizumab sa môže podať do 4 dní po plánovanom časovom bode. Potom sa má pokračovať v pôvodnom dávkovacom pláne až do dokončenia liečebného cyklu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²) sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti. Nie sú k dispozícii údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože farmakokinetika rozanolixizumabu nie je pravdepodobne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene. Nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože farmakokinetika rozanolixizumabu nie je pravdepodobne ovplyvnená poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania ^{4*}

Na subkutánne použitie.

Odporúča sa subkutánne podať rozanolixizumab do dolnej pravej alebo dolnej ľavej časti brucha pod pupkom. Infúzie sa nemajú podávať do oblastí, v ktorých je koža citlivá, erytematózna alebo indurovaná.

^{3*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{4*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Počas podávania prvého liečebného cyklu a podávania prvej dávky druhého liečebného cyklu rozanolixizumabu má byť k dispozícii vhodná liečba reakcií súvisiacich s injekciou a precitlivenosťou (pozri časť 4.4).

Pokyny týkajúce sa špecifických vlastností materiálu na podávanie, pozri nižšie a časť 6.6. Pred podaním rozanolixizumabu je potrebné pozorne si prečítať pokyny na použitie, pozri časť 6.6.

Rystiggo sa môže podávať pomocou:

- infúznej pumpy (známej aj ako pumpa striekačky) alebo
- manuálnym tlakom s injekčnou striekačkou.

Rystiggo si môžete podávať sami alebo vám ho môže podať opatrovatel' podľa Pokynov na použitie po náležitom zaškolení zdravotníckym pracovníkom, ako podávať subkutánne infúzie.

Infúzia pomocou pumpy ^{5*}

Musia sa použiť infúzne pumpy, striekačky a infúzne súpravy vhodné na subkutánne podávanie liekov (pozri časť 6.6).

Ak nepoužívate programovateľnú pumpu, objem v injekčnej striekačke by sa mal pred podaním upraviť na predpísanú dávku.

Podávanie rozanolixizumabu infúznou pumpou sa má vykonávať konštantnou prietokovou rýchlosťou maximálne 20 ml/hod.

Infúzia manuálnym tlakom s injekčnou striekačkou ^{6*}

Musia sa použiť striekačky a infúzne súpravy vhodné na subkutánne podávanie liekov. Objem v injekčnej striekačke by sa mal pred podaním upraviť na predpísanú dávku.

Rozanolixizumab sa má podávať injekčnou striekačkou pri prietoku, ktorý je pre pacienta pohodlný. V klinických štúdiách sa čas infúzie manuálnym tlakom pohyboval od 1 do 30 minút s mediánom infúzie 5 minút na pacienta. Tento rozsah časov infúzie môže slúžiť ako pomôcka pri školení pacienta alebo ošetrovateľa.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Myastenická kríza

Liečba rozanolixizumabom u pacientov s hroziacou alebo manifestnou myastenickou krízou sa neskúmala. Je potrebné zvážiť postupnosť začatia liečby medzi zavedenými liečbami krízy MG a rozanolixizumabom a ich potenciálne interakcie (pozri časť 4.5).

^{5*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{6*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Aseptická meningitída ^{7*}

Po liečbe rozanolixizumabom bola hlásená aseptická meningitída (liekom indukovaná aseptická meningitída). Ak sa vyskytnú príznaky zodpovedajúce aseptickej meningitíde (bolesť hlavy, pyrexia, stuhnutosť šije, nevoľnosť, vracanie), má sa uskutočniť diagnostické vyšetrenie a začať liečba podľa štandardnej starostlivosti.

Infekcie

Keďže rozanolixizumab spôsobuje prechodné zníženie hladín IgG, môže sa zvýšiť riziko vzniku infekcií (pozri časť 5.1). Celkovo boli v štúdiách fázy 3 v prípade gMG infekcie hlásené u 45,2 % všetkých pacientov liečených rozanolixizumabom. Zvýšenie výskytu infekcií medzi jednotlivými cyklami sa nepozorovalo. Závažné infekcie boli hlásené u 4,3 % pacientov. Liečba rozanolixizumabom sa nemá začínať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neustúpi alebo sa adekvátne nevylieči. Počas liečby rozanolixizumabom sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky infekcií. Ak sa vyskytne klinicky významná aktívna infekcia, je potrebné zvážiť vysadenie rozanolixizumabu až do ustúpenia infekcie.

Precitlivenosť

Môžu sa vyskytnúť reakcie súvisiace s infúziou, ako je vyrážka alebo angioedém (pozri časť 4.8). V klinickej štúdii boli mierne až stredne závažné. Pacienti majú byť počas liečby rozanolixizumabom a 15 minút po ukončení podávania sledovaní, či sa u nich neobjavia klinické prejavy a príznaky reakcií z precitlivenosti. Ak sa počas podávania vyskytne reakcia z precitlivenosti (pozri časť 4.8), infúzia rozanolixizumabu sa má prerušiť a v prípade potreby je potrebné prijať náležité opatrenia. Keď ustúpia, podávanie lieku možno obnoviť.

Vakcinácia

Imunizácia vakcínami počas liečby rozanolixizumabom nebolo skúmané. Bezpečnosť imunizácie živými alebo oslabenými živými vakcínami a reakcia na imunizáciu vakcínami nie sú známe. Všetky vakcíny sa majú podávať v súlade s pokynmi na imunizáciu a najmenej 4 týždne pred začatím liečby. U pacientov užívajúcich liečbu sa neodporúča vakcinácia živými alebo oslabenými živými vakcínami. V prípade všetkých ostatných vakcín sa musí dodržať najmenej 2-týždňový časový odstup od podania predchádzajúcej infúzie v rámci liečebného cyklu a 4-týždňový časový odstup pred začatím ďalšieho cyklu.

Imunogenicitá

V súhrnných údajoch o cyklickej liečbe z programu fázy 3 sa po 1 liečebnom cykle 6 týždenného podávania rozanolixizumabu u 27,1 % (42/155) pacientov vytvorili protilátky proti lieku a u 10,3 % (16/155) pacientov boli protilátky klasifikované ako neutralizačné. Po opätovnom začatí liečby sa podiel pacientov, u ktorých sa po 5 liečebných cykloch vytvorili protilátky proti lieku, zvýšil na 65 % (13/20) a u 50 % (10/20) sa zvýšilo množstvo neutralizačných protilátok. Tvorba neutralizačných protilátok bola spojená s 24 % poklesom celkovej plazmatickej expozície rozanolixizumabu. Nebol zaznamenaný žiadny zjavný vplyv imunogenicity na účinnosť a bezpečnosť (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pomocné látky ^{8*}

Tento liek obsahuje 29 mg prolínu v každom ml.

Použitie u pacientov s hyperprolinémiou sa má obmedziť na prípady, kde nie je k dispozícii alternatívna liečba.

^{7*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{8*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Tento liek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v každom ml.
Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže rozanolixizumab interferuje s recyklačným mechanizmom FcRn imunoglobulínu G (IgG), očakáva sa, že sérové koncentrácie liekov na báze IgG (napr. monoklonálnych protilátok a intravenózneho imunoglobulínu [IVIg]) a Fc-peptidových fúzných proteínov budú znížené, ak sa podávajú súbežne alebo do 2 týždňov od podania rozanolixizumabu. Tieto liečby sa odporúča začať 2 týždne po podaní rozanolixizumabu a monitorovať oslabenú účinnosť týchto liekov pri súbežnom podávaní.

Liečba i.v. alebo s.c. imunoglobulínmi, PLEX/plazmaferéza a imunoabsorpcia môžu znížiť cirkulujúce hladiny rozanolixizumabu.

Vakcinácia počas liečby rozanolixizumabom nebola skúmaná a odpoveď na akúkoľvek vakcínu nie je známa. Keďže rozanolixizumab spôsobuje zníženie hladín IgG, počas liečby rozanolixizumabom sa neodporúča vakcinácia živými oslabenými ani živými vakcínami (pozri časti 4.4 a 5.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití rozanolixizumabu u gravidných žien. V štúdiách na zvieratách malo potomstvo liečených samíc pri narodení veľmi nízke hladiny IgG podľa očakávania na základe farmakologického spôsobu účinku rozanolixizumabu (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska gravidity, embryonálneho/fetálneho vývinu, pôrodu alebo postnatálneho vývinu. Liečba gravidných žien rozanolixizumabom sa má zvážiť len v prípade, ak klinický prínos preváži nad rizikami.

Keďže sa očakáva, že rozanolixizumab zníži hladiny materských protilátok a že bude inhibovať prenos materských protilátok na plod, predpokladá sa zníženie pasívnej ochrany novorodenca. Preto je potrebné zvážiť riziká a prínosy podávania živých/živých oslabených vakcín dojčatám vystaveným rozanolixizumabu *in utero* (pozri časť 4.4, podčasť „Vakcinácia“).

Dojčenie

Nie je známe, či sa rozanolixizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že materský IgG sa počas niekoľkých prvých dní od pôrodu vylučuje do materského mlieka, pričom koncentrácie následne rýchlo klesajú, preto počas tohto krátkeho obdobia nemožno vylúčiť riziko pre dojčené deti. Následne sa môže zvážiť použitie rozanolixizumabu počas dojčenia, iba ak klinický prínos prevažuje nad rizikami.

Fertilita

Účinok rozanolixizumabu na fertilitu u ľudí nie je známy. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy (48,4 %), hnačka (25,0 %) a pyrexia (12,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií ^{9*}

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a skúseností po uvedení na trh týkajúcich sa gMG sú zoradené podľa triedy orgánových systémov (SOC) MedDRA v nižšie uvedenej tabuľke č. 1. V rámci každej SOC sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé.

Kategórie frekvencií sú definované takto: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie výskytu
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest ¹	Časté
	Herpesvírusová infekcia* ⁶	Neznáme ^{10*}
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy ²	Veľmi časté
	Aseptická meningitída*	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté
	Nevôľnosť*	Časté ^{11*}
	Vracanie*	Časté ^{12*}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ³	Časté
	Angioedém ⁴	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté
	Reakcie v mieste podania injekcie ⁵	Časté

¹ Zahŕňa prípady nazofaryngitídy

² Zahŕňa bolesť hlavy a migrénu.

³ Zahŕňa vyrážku, papulóznu vyrážku a erytematóznu vyrážku.

⁴ Zahŕňa opuchnutý jazyk

⁵ Zahŕňa vyrážku v mieste podania injekcie, reakciu, erytém, zápal, nepríjemné pocity, a erytém v mieste podania infúzie, bolesť.

⁶ Zahŕňa prípady herpes zoster, simplex a orálny herpes

* Zo spontánneho hlásenia po uvedení na trh

^{9*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{10*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{11*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{12*} Všímnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť hlavy

V štúdií MG0003 bola bolesť hlavy najčastejšou reakciou hlásenou u 31 (48,4 %) a 13 (19,4 %) pacientov liečených rozanolixizumabom a placebom v uvedenom poradí. Bolesť hlavy sa vyskytla najčastejšie po prvej infúzii rozanolixizumabu a do 1 až 4 dní od podania infúzie. Okrem 1 (1,6 %) závažnej bolesti hlavy boli všetky bolesti hlavy buď mierne (28,1 % [n = 18]) alebo stredne závažné (18,8 % [n = 12]) a pri opakovaných cykloch liečby sa výskyt bolesti hlavy nezvýšil.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia vigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

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

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii údaje o príznakoch súvisiacich s predávkovaním. V klinických štúdiách bola podľa protokolu podávaná jednorazová subkutánna dávka do 20 mg/kg (2 162 mg) a týždenné subkutánne dávky $\approx$ 10 mg/kg (1 120 mg) počas maximálne 52 týždňov bez toxicity obmedzujúcej dávku.

V prípade predávkovania sa odporúča dôkladne sledovať u pacientov akékoľvek nežiaduce reakcie a ihneď zaviesť vhodné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, monoklonálne protilátky, ATC kód: L04AG16.

Mechanizmus účinku

Rozanolixizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4, ktorá znižuje sérovú koncentráciu IgG inhibíciou väzby IgG na FcRn, receptor, ktorý za fyziologických podmienok chráni IgG pred intracelulárnou degradáciou a recykluje IgG späť na bunkový povrch.

Rovnakým mechanizmom rozanolixizumab znižuje koncentráciu patogénnych autoprotílátok IgG spojených s gMG. Podľa klinických údajov sa pri rozanolixizumabe nezistil žiadny klinicky relevantný vplyv na hladiny albumínu, ktorý sa viaže na inom mieste na FcRn.

Farmakodynamické účinky

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií u pacientov s gMG viedlo týždenné subkutánne podávanie rozanolixizumabu v odporúčanej dávke (pozri časť 4.2) k rýchlemu a trvalému zníženiu celkových sérových koncentrácií IgG s výrazným znížením IgG o 45 % v porovnaní s východiskovou hodnotou v priebehu 1 týždňa a s maximálnym poklesom o 73 % približne o 3 týždne. Po ukončení

podávania sa koncentrácie IgG vrátili na východiskové hladiny približne do 8 týždňov. Podobné zmeny sa pozorovali aj počas ďalších cyklov štúdie.

Zníženie celkovej hladiny IgG rozanolixizumabom u pacientov s pozitívnymi neutralizačnými protilátkami sa nelíšilo od pacientov, ktorí boli negatívni na protilátky proti lieku (pozri časť 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť rozanolixizumabu sa hodnotili u pacientov s gMG v pívotnej štúdii MG0003 fázy 3. Dlhodobá bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť rozanolixizumabu sa hodnotili v 2 štúdiách fázy 3 s nezaslepeným rozšírením (OLE) s 1 rozšírením OLE (MG0007), kde sa podával rozanolixizumab v rámci 6-týždňových liečebných cyklov na základe klinických potrieb.

Štúdia MG0003

V štúdii MG0003 sa hodnotilo 200 pacientov počas maximálne 18 týždňov, pričom pacienti boli randomizovaní na užívanie dávok rozanolixizumabu titrovaných podľa telesnej hmotnosti, ktoré boli ekvivalentom dávky približne ($\approx$) 7 mg/kg (zodpovedajúcej odporúčanej dávke, pozri časť 4.2) alebo vyššej dávky, alebo placebo. Liečba pozostávala z 1 dávky týždenne počas 6 týždňov, po ktorej nasledovalo 8-týždňové observačné obdobie.

V tejto štúdii museli pacienti pri skríningu spĺňať nasledujúce hlavné kritériá:

- vek najmenej 18 rokov, telesná hmotnosť najmenej 35 kg,
- diagnóza gMG a prítomnosť autoprotilátok proti AChR alebo MuSK,
- trieda II až IVa podľa MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America; Americká nadácia pre myasténiu gravis),
- skóre MG-ADL (MG-Activities of Daily Living; Činnosti každodenného života pri myasténii gravis, meranie na základe PRO [Patient Reported Outcome; výsledku hláseného pacientom]) najmenej 3 ($s \geq 3$ bodmi pri neočných príznakoch),
- skóre QMG (Quantitative Myasthenia Gravis; Kvantitatívne skóre myasténie gravis) najmenej 11,
- v prípade liečby gMG stabilná dávka pred východiskovým stavom a počas trvania štúdie (okrem inhibítorov cholinesterázy),
- možnosť dodatočnej liečby, ako je IVIg a/alebo PLEX.

Pacienti nesmeli vstúpiť do štúdie, ak mali:

- celkovú sérovú hladinu IgG $\leq 5,5$ g/l alebo absolútny počet neutrofilov $< 1\,500$ buniek/mm³,
- klinicky relevantnú aktívnu infekciu alebo závažné infekcie, mykobakteriálne infekcie, hepatitídu typu B, hepatitídu typu C, infekcie HIV,
- ak absolvovali liečbu PLEX, IVIg 1 mesiac a monoklonálnymi protilátkami 3 až 6 mesiacov pred začatím liečby.

Primárnym ukazovateľom bola zmena oproti východiskovému stavu v 43. deň v skóre MG-ADL. Medzi sekundárne ukazovatele účinnosti patrili zmena oproti východiskovému stavu v 43. deň v skóre MG-C (kompozitné skóre myasténie gravis) a skóre QMG. Odpoveď v tejto štúdii bola definovaná ako zlepšenie skóre MG-ADL o najmenej 2,0 bodu v 43. deň v porovnaní s východiskovou hodnotou liečebného cyklu.

Demografické údaje pacientov a východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti vyvážené v rámci liečebných skupín. Väčšina pacientov boli ženy (60,5 %), mala menej ako 65 rokov (75,5 %), boli prevažne bielej (68,0 %) alebo ázijskej (10,5 %) rasy a vykazovala gMG triedy II alebo III podľa MGFA (96,0 %). Medián veku pri diagnóze MG bol 44,0 rokov a medián času od stanovenia diagnózy bol 5,8 rokov. V skupine s placebom bol nižší podiel pacientov mužského pohlavia (29,9 %) ako v skupine s rozanolixizumabom v dávke ≈ 7 mg/kg (40,9 %). Distribúcia autoprotilátok medzi pacientmi MG0003 bola 10,5 % anti MuSK pozitívnych, 89,5 % anti AChR pozitívnych. Celkovo dostávalo 95,5 % pacientov aspoň jeden základný liek na MG, v užívaní ktorého pokračovali počas

štúdie, vrátane 85,5 % pacientov, ktorí dostávali inhibítory acetylcholinesterázy, ako aj 64,0 % pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidy, 50,0 % pacientov, ktorí dostávali imunosupresíva, a 35,5 % pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidy a imunosupresíva v stabilných dávkach.

V skupinách s rozanolixizumabom a placebom bol medián celkového skóre MG-ADL 8,0 a medián celkového skóre QMG 15,0.

Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov účinnosti sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke č. 2. Kritériá MG-ADL spĺňalo celkovo 71,9 % pacientov v skupine s rozanolixizumabom a 31,3 % pacientov v skupine s placebom.

Tabuľka č. 2: Zmena oproti východiskovému stavu vo výsledkoch účinnosti v 43. deň

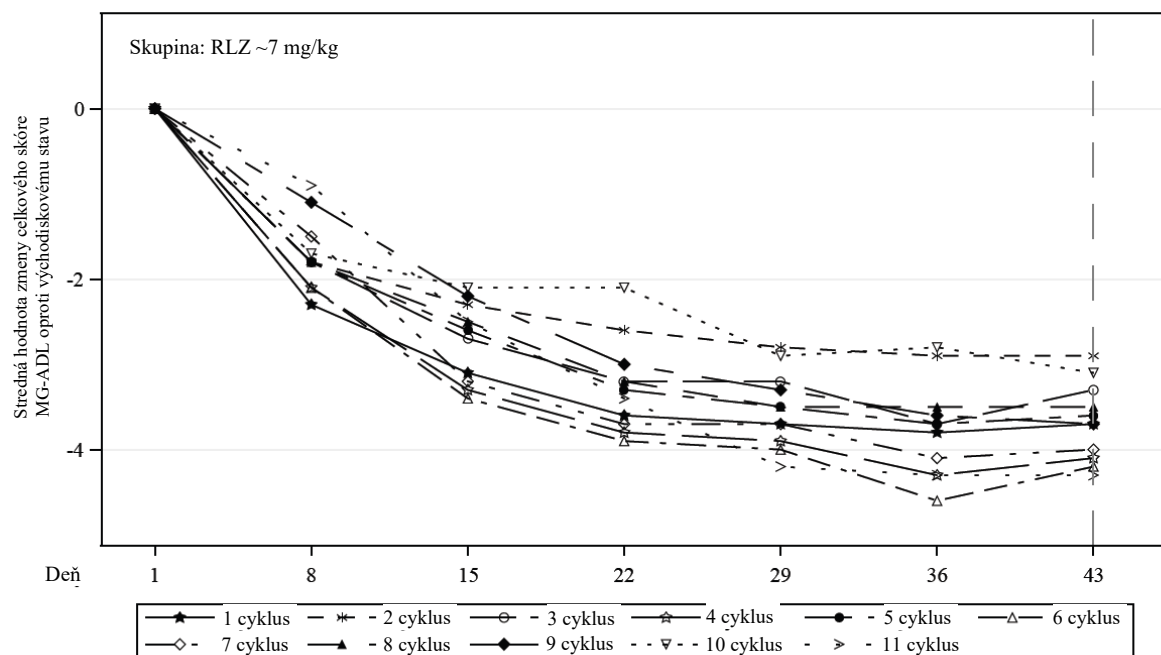
	Placebo (N = 67)	Rozanolixizumab ≈ 7 mg/kg (N = 66)
MG-ADL		
Východisková stredná hodnota	8,4	8,4
Zmena oproti východiskovému stavu Stredná hodnota LS (SE)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Rozdiel v porovnaní s placebom	-2,586	
95 % IS pre rozdiel	-4,091; -1,249	
Hodnota P pre rozdiel	< 0,001	
MG-C		
Východisková stredná hodnota	15,6	15,9
Zmena oproti východiskovému stavu Stredná hodnota LS (SE)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Rozdiel v porovnaní s placebom	-3,901	
95 % IS pre rozdiel	-6,634; -1,245	
Hodnota P pre rozdiel	< 0,001	
QMG		
Východisková stredná hodnota	15,8	15,4
Zmena oproti východiskovému stavu Stredná hodnota LS (SE)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Rozdiel v porovnaní s placebom	-3.483	
95 % IS pre rozdiel	-5,614; -1,584	
Hodnota P pre rozdiel	< 0.001	

≈ = približná dávka; IS = interval spoľahlivosti; N = celkový počet pacientov v liečebnej skupine; LS = najmenší štvorec; SE = štandardná chyba; MG-ADL = činnosti každodenného života pri MG; MG-C = kompozitné skóre myasténie gravis; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; MG = myasténia gravis.

U pacientov s MuSK+, ktorí užívali rozanolixizumab v dávke ≈7 mg/kg a ich údaje boli k dispozícii v 43. deň (n = 5), boli výsledky v súlade s celkovou skupinou.

Počas obdobia liečby nedostali záchrannú liečbu žiadni pacienti liečení rozanolixizumabom a dostali ju 3 pacienti liečení placebom. Počas observačného obdobia spomedzi pacientov liečených dávkou ≈7 mg/kg jeden pacient dostal záchrannú liečbu a 19 pacientov prešlo predčasne do nezaslepenej rozšírenej štúdie s liečbou rozanolixizumabom.

V OLE štúdií MG0007 sa pozorovalo konzistentné klinické zlepšenie po podaní po sebe nasledujúcich cyklov rozanolixizumabu.



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Rystiggo v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe myasténie gravis (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní rozanolixizumabu sa maximálne hladiny v plazme dosiahnu približne po 2 dňoch. Absolútna biologická dostupnosť rozanolixizumabu po subkutánnom podaní bola približne 70 % podľa odhadu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem rozanolixizumabu je približne 7 l podľa odhadu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy.

Biotransformácia

Očakáva sa, že rozanolixizumab sa rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh podobným spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

Zdanlivý lineárny klírens voľného liečiva je približne 0,9 l/deň. Eliminačný polčas rozanolixizumabu závisí od koncentrácie a nedá sa vypočítať. Plazmatické koncentrácie rozanolixizumabu sú nedetegovateľné do jedného týždňa po podaní dávky.

Linearita/nelinearita

Rozanolixizumab vykazoval nelineárnu farmakokinetiku typickú pre monoklonálnu protilátku, ktorá podlieha dispozícii lieku podľa cieľa. Pri rovnovážnom stave sa predpokladalo, že maximálne plazmatické koncentrácie a plocha pod krivkou časového priebehu koncentrácie (AUC) budú 3-

násobne a 4-násobne vyššie pri dávkach titrovaných podľa telesnej hmotnosti ≈ 10 mg/kg v porovnaní s dávkou ≈ 7 mg/kg, v uvedenom poradí.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie alebo rasa

Populačná farmakokinetická analýza nepreukázala klinicky významný vplyv veku, pohlavia ani rasy na farmakokinetiku rozanolixizumabu.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Neboli vykonané žiadne špecifické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Nepredpokladá sa však, že by porucha funkcie obličiek alebo pečene ovplyvnila farmakokinetiku rozanolixizumabu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy testy funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] $38 - 161$ ml/min/1,73 m²) alebo biochemické a funkčné testy pečene (alaníntransamináza [ALT], aspartáttransamináza [AST], alkalická fosfatáza a bilirubín) nemali klinicky významný vplyv na zrejmy lineárny klírens rozanolixizumabu.

Imunogenicitá

Vývoj neutralizačných protilátok bol spojený s 24 % poklesom celkovej plazmatickej expozície rozanolixizumabu. Imunogenicitá nemala zjavný vplyv na účinnosť ani bezpečnosť (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní (vrátane farmakologických štúdií bezpečnosti a ukazovateľov fertility) a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Podávanie makakom dlhochvostým a makakom rézus viedlo k očakávanému zníženiu hladiny IgG. Vakcinácia počas liečebnej fázy vyvolala normálne hladiny IgM a nízku mieru odpovede IgG v dôsledku zrýchlenej degradácie IgG. Posilňujúca vakcinácia po vylúčení rozanolixizumabu však viedla k normálnej odpovedi IgM a IgG.

Mutagénny potenciál rozanolixizumabu sa nehodnotil, neočakáva sa však, že monoklonálne protilátky zmenia DNA alebo chromozómy.

Neuskutočnili sa klinické štúdie rozanolixizumabu zamerané na karcinogenitu.

V 26-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní neboli pozorované žiadne zmeny súvisiace s liečbou v reprodukčných orgánoch samcov a samíc ani v parametroch plodnosti samcov a samíc u pohlavne zrejých zvierat.

Rozanolixizumab nemal žiadne účinky na embryofetálny a postnatálny vývin. Potomstvo liečených samíc malo po narodení veľmi nízke hladiny IgG, čo sa očakávalo na základe farmakológie. Hladina IgG sa obnovila na kontrolné hodnoty alebo vyššie do 60 dní. Nepozoroval sa žiaden vplyv na počet imunitných buniek, architektúru lymfoidných orgánov a imunitnú funkciu u mláďat liečených matiek na základe analýzy protilátkovej odpovede závislej od T-buniek (TDAR).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín

Monohydrát histidíniu-chloridu

Prolín

Polysorbát 80

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi na infúziu.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Bolo preukázané, že liek má počas používania chemickú a fyzikálnu stabilitu počas 19 hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť ihneď, pokiaľ spôsob prípravy vopred nevylučuje riziko vzniku mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za časy a podmienky uchovávaní počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (guma) zapečatenou krimpovacím uzáverom a odklápacím uzáverom. Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

Každá injekčná liekovka na jednorazové použitie obsahuje 2 ml, 3 ml, 4 ml alebo 6 ml injekčného roztoku.

Na trh musia byť uvedené všetky injekčné liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom ^{13*}

Špecifické vlastnosti materiálu

Injekčný roztok rozanolixizumabu sa môže podávať pomocou polypropylénových injekčných striekačiek, ako aj infúzných súprav obsahujúcich polyetylén (PE), polypropylén (PP), polyetylén s nízkou hustotou (LDPE), polyester, polyvinylchlorid (PVC bez DEHP), polykarbonát (PC), fluórový etylén-polypropylén (FEP), uretán/akrylát, polyuretán, metakrylonitril-butadién-styrén (MABS), silikón alebo cyklohexanón. Nepoužívajte pomôcky na podávanie označené ako obsahujúce bis-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP).

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na použitie

Pred podaním lieku Rystiggo je potrebné pozorne si prečítať pokyny na použitie (ďalšie podrobnosti nájdete v pokyny na použitie v písomnej informácii pre používateľa):

Spoločné pokyny na infúziu pomocou pumpy a manuálnym tlakom ^{14}*

- Počkajte, kým injekčné liekovky dosiahnu izbovú teplotu. Môže to trvať minimálne 30 minút a maximálne 120 minút. Nepoužívajte ohrievacie zariadenia.
- Pred použitím skontrolujte každú injekčnú liekovku:

^{13*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

^{14*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

- Dátum expirácie: nepoužívajte po dátume expirácie.
- Farba: roztok má byť bezfarebný až svetlý hnedastožltý, číry až mierne opaleskujúci. Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak tekutina vyzerá zakalená, obsahuje cudzie častice alebo zmenila farbu.
- Uzáver: nepoužívajte, ak ochranný uzáver injekčnej liekovky chýba alebo je poškodený.
- Pripravte si všetky potreby na infúzne podávanie. Okrem samotnej injekčnej liekovky (liekoviek) si pripravte nasledujúce položky, ktoré sa nedodávajú: striekačka (5 – 10 ml v závislosti od predpísanej dávky), ihla (ihly) striekačky, prenosová ihla alebo adaptér injekčnej liekovky s ventilom, alkoholový tampón, infúzna súprava, miska alebo papierová utierka, páska (náplast') alebo priehľadné krytie, infúzna pumpa (v prípade potreby) a nádoba na ostré predmety.
- Aby sa predišlo možným prerušeniam podávania lieku Rystiggo, je potrebné dodržiavať nasledujúce kritériá:
 - Odporúča sa hadička na podávanie s dĺžkou 61 cm alebo kratšia.
 - Použiť sa má infúzna súprava s ihlou veľkosti 26 G alebo s väčším priemerom.
- Pri príprave a podávaní tohto lieku použite aseptickú techniku.
- Na naplnenie striekačky použite prenosové ihly veľkosti 18 G alebo s väčším priemerom.
- Natiahnite celý obsah injekčnej liekovky do striekačky. V injekčnej liekovke zostane malé množstvo, ktoré sa musí zlikvidovať.
- V prípade použitia viacerých injekčných liekoviek použite novú ihlu a zopakujte predchádzajúce kroky.
- Vyberte ihlu zo striekačky a pripojte infúznú súpravu k striekačke.
- Každá injekčná liekovka obsahuje nadbytočný objem (aby sa umožnilo naplnenie infúznej hadičky), preto vopred nastavte pumpu na podanie predpísaného objemu alebo upravte objem, ktorý sa má podať, vytlačením nadbytočného objemu.
- Podávajte ihneď po naplnení infúznej súpravy.
- Vyberte miesto podania infúzie: dolná pravá alebo ľavá časť brucha pod pupkom. Infúziu nikdy nepodávajte do miest s citlivou kožou, modrinami, sčervenaním alebo so zatvrdnutou kožou. Infúziu nepodávajte do miest, kde sú jazvy alebo strie.
- Miesto zavedenia infúzie očistite alkoholovým tampónom. Nechajte vyschnúť.
- Ihlu infúznej súpravy vpichnete do podkožného tkaniva.
- V prípade potreby pomocou pásky (náplasti) alebo priehľadného krytia prilepte ihlu k danému miestu.
- Po dokončení infúzie nepreplachujte infúznú hadičku, pretože objem infúzie bol upravený aj o straty v hadičke.

Ked' sa Rystiggo podáva pomocou infúznej pumpy ^{15*}

- Limity upozornení na oklúziu pumpy striekačky musia byť v prípade potreby nastavené na maximálnu hodnotu.
- Pri príprave pumpy postupujte podľa pokynov dodaných s infúznou pumpou a naplňte infúznú hadičku.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

^{15*} Všimnite si prosím zmenu(y) v súhrne charakteristických vlastností lieku.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

24. 07. 2025

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