

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

Rystiggo 140 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 140 mg rozanolixizumabu .
Jedna injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje 280 mg rozanolixizumabu.

Rozanolixizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti neonatálnímu Fc receptoru (FcRn) imunoglobulinu G 4P (IgG4P) produkovaná ve vaječnicích křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 29 mg prolinu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvý až světle hnědo-žlutý, čirý až mírně opalizující roztok, pH 5,6.
Přípravek Rystiggo má osmolalitu 309–371 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rystiggo je indikován jako přídatná léčba ke standardní léčbě generalizovaného onemocnění myasthenia gravis (gMG) u dospělých pacientů, kteří jsou pozitivní na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR) nebo protilátky proti svalově specifické tyrozin-kináze (MuSK).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu zahájí a bude na ni dohlížet specializovaný lékař se zkušenostmi s léčbou neuromuskulárních nebo neurozánětlivých poruch.

Dávkování

Léčebný cyklus sestává z 1 dávky týdně po dobu 6 týdnů.

Následující tabulka uvádí doporučenou celkovou týdenní dávku rozanolixizumabu podle tělesné hmotnosti pacienta:

Tělesná hmotnost	≥ 35 až < 50 kg	≥ 50 až < 70 kg	≥ 70 až < 100 kg	≥ 100 kg
Týdenní dávka (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Týdenní dávka (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Počet použitých injekčních lahviček*	1	2	2	3

* Každá injekční lahvička obsahuje přebytečný objem pro naplnění infuzní hadičky, viz „Způsob podání“.

Následné léčebné cykly mají být prodávány na základě klinického posouzení. Četnost léčebných cyklů se může u jednotlivých pacientů lišit. V programu klinického vývoje měla většina pacientů mezi cykly intervaly bez léčby 4–13 týdnů. Mezi cykly mělo přibližně 10 % pacientů interval bez léčby kratší než 4 týdny.

Pokud dojde k vynechání plánované infuze, rozanolixizumab může být podán až 4 dny po plánovaném časovém bodě. Poté se musí obnovit původní rozpis dávkování až do dokončení léčebného cyklu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²) jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti. Nejsou k dispozici údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce ledvin. Úprava dávky se nepovažuje za nezbytnou, protože není pravděpodobné, že by farmakokinetika rozanolixizumabu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici údaje o pacientech s poruchou funkce jater. Úprava dávky se nepovažuje za nezbytnou, protože není pravděpodobné, že by farmakokinetika rozanolixizumabu byla ovlivněna poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost rozanolixizumabu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Subkutánní infuze pomocí pumpy.

Je třeba použít infuzní pumpy, stříkačky a infuzní soupravy vhodné pro subkutánní podání léčivých přípravků (viz bod 6.6). Doporučuje se používat pumpy, u kterých lze přednastavit podaný objem, protože každá injekční lahvička obsahuje přebytečný objem pro naplnění infuzní hadičky.

Rozanolixizumab se doporučuje podávat subkutánně nejlépe do pravé dolní nebo levé dolní části břicha pod pupkem. Infuze se nesmí podávat do oblastí, kde je kůže citlivá, erytematózní nebo ztvrdlá.

Během podávání prvního léčebného cyklu a podávání první dávky druhého léčebného cyklu rozanolixizumabu má být k dispozici vhodná léčba reakcí souvisejících s injekcí a hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.4).

Rychlost infuze

Rozanolixizumab se podává pomocí infuzní pumpy při konstantním průtoku až 20 ml/h.

Další pokyny týkající se specifík materiálu pro podání, viz bod 6.6.

Před podáním rozanolixizumabu si pečlivě přečtěte návod k použití, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Myastenická krize

Léčba rozanolixizumabem u pacientů s hrozící nebo manifestní myastenickou krizí nebyla zkoumána. Je třeba zvážit sekvenci zahájení léčby mezi zavedenou léčbou krize MG a rozanolixizumabem a jejich potenciální interakce (viz bod 4.5).

Aseptická meningitida

Po léčbě rozanolixizumabem byla hlášena aseptická meningitida (lékem vyvolaná aseptická meningitida). Pokud se objeví příznaky odpovídající aseptické meningitidě (bolest hlavy, pyrexie, ztuhlost šíje, nauzea, zvracení), je třeba zahájit diagnostické vyšetření a léčbu podle standardu péče.

Infekce

Vzhledem k tomu, že rozanolixizumab způsobuje přechodné snížení hladin IgG, může se zvyšovat riziko infekcí (viz bod 5.1). Při podávání vyšších dávek rozanolixizumabu byly pozorovány infekce horních cest dýchacích a infekce herpes simplex. Celkově byly ve studiích fáze 3 u gMG hlášeny infekce u 45,2 % všech pacientů léčených rozanolixizumabem. Mezi jednotlivými cykly nebylo pozorováno zvýšení výskytu infekcí. Závažné infekce byly hlášeny u 4,3 % pacientů.

Léčba rozanolixizumabem nemá být zahajována u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neodezní, nebo není adekvátně léčena. Během léčby rozanolixizumabem je třeba sledovat klinické známky a příznaky infekcí. Pokud se objeví klinicky významná aktivní infekce, je třeba zvážit vysazení rozanolixizumabu až do odeznění infekce.

Hypersenzitivita

Mohou se objevit reakce na infuzi, jako je vyrážka nebo angioedém (viz bod 4.8). V klinické studii byly mírné až středně závažné. Pacienti mají být během léčby rozanolixizumabem a ještě 15 minut po ukončení podávání sledováni z hlediska klinických známek a příznaků hypersenzitivních reakcí. Pokud během podávání dojde k hypersenzitivní reakci (viz bod 4.8), infuze rozanolixizumabu má být ukončena a v případě potřeby mají být zahájena vhodná opatření. Po jejím odeznění je možné podávání obnovit.

Očkování

Imunizace vakcínami během léčby rozanolixizumabem nebyla zkoumána. Bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami a odpověď na imunizaci vakcínami nejsou známy. Všechny vakcíny musí být podávány podle pokynů pro imunizaci a nejméně 4 týdny před zahájením

léčby. U pacientů, kteří podstupují léčbu, se očkování živými nebo živými oslabenými vakcínami nedoporučuje. U všech ostatních vakcín musí proběhnout nejméně 2 týdny po poslední infuzi léčebného cyklu a 4 týdny před zahájením dalšího cyklu.

Imunogenita

V souhrnných údajích o cyklické léčbě z programu fáze 3 se po 1 léčebném cyklu 6 týdenních dávek rozanolixizumabu u 27,1 % (42/155) pacientů objevily protilátky proti přípravku a u 10,3 % (16/155) pacientů byly protilátky klasifikovány jako neutralizační. Po opětovném zahájení léčby se podíl pacientů, u nichž se po 5 léčebných cyklech vyvinuly protilátky proti léčivu, zvýšil na 65 % (13/20), resp. 50 % (10/20). Vývoj neutralizačních protilátek byl spojen s poklesem celkové plazmatické expozice rozanolixizumabu o 24 %. Nebyl zjištěn žádný zjevný vliv imunogenity na účinnost a bezpečnost (viz body 5.1 a 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 29 mg prolinu v jednom ml. Použití u pacientů s hyperprolinémií musí být omezeno na případy, kde není k dispozici alternativní léčba.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že rozanolixizumab interferuje s recyklačním mechanismem FcRn imunoglobulinu G (IgG), očekává se, že sérové koncentrace léčivých přípravků na bázi IgG (např. monoklonální protilátky a intravenózní imunoglobulin [IVIg]) a Fc-peptidových fúzních proteinů klesnou, pokud budou podávány souběžně nebo během 2 týdnů po podání rozanolixizumabu. Doporučuje se zahájit tuto léčbu 2 týdny po podání rozanolixizumabu a při souběžném podávání sledovat, zda není účinnost těchto léčivých přípravků oslabena.

Léčba i.v. nebo s.c. imunoglobuliny, PLEX/plazmaferézou a imunoabsorpce může snížit cirkulující hladiny rozanolixizumabu.

Očkování během léčby rozanolixizumabem nebylo zkoumáno a odpověď na jakoukoli vakcínu není známa. Protože rozanolixizumab způsobuje pokles hladin IgG, očkování živými oslabenými nebo živými vakcínami se během léčby rozanolixizumabem nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání rozanolixizumabu těhotným ženám jsou omezené. Ve studiích na zvířatech měli potomci léčených samic velmi nízké hladiny IgG při narození, jak se očekávalo vzhledem k farmakologickému mechanismu účinku rozanolixizumabu (viz bod 5.3). Studie na zvířatech však nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Léčba těhotných žen rozanolixizumabem se má zvažovat pouze v případě, že klinický přínos převáží nad riziky.

Vzhledem k tomu, že se očekává, že rozanolixizumab sníží hladiny protilátek u matky, a také se očekává, že inhibuje přenos protilátek matky na plod, očekává se snížení pasivní ochrany novorozence. Proto je třeba zvážit rizika a přínosy podávání živých/živých oslabených vakcín malým dětem vystaveným rozanolixizumabu *in utero* (viz bod 4.4, odstavec „Očkování“).

Kojení

Není známo, zda se rozanolixizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že mateřské IgG jsou vylučovány do mateřského mléka během prvních dnů po porodu, a brzy poté dochází k poklesu na nízké koncentrace; proto nelze riziko pro kojené dítě během daného krátkého období vyloučit. Následně lze použití rozanolixizumabu během kojení zvážit pouze v případech, že klinický přínos převažuje nad riziky.

Fertilita

Účinek rozanolixizumabu na lidskou fertilitu není znám. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (48,4 %), průjem (25,0 %) a pyrexie (12,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií s gMG jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA v tabulce 1 níže. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti, přičemž nejčastější reakce jsou uvedeny jako první.

Kategorie frekvence jsou definovány následovně: 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).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Kategorie frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹	Velmi časté
	Aseptická meningitida*	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ²	Časté
	Angioedém ³	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté
	Reakce v místě injekce ⁴	Časté

¹ Zahrnuje bolest hlavy a migrénu

² Zahrnuje vyrážku, papulární vyrážku a erytematózní vyrážku

³ Zahrnuje otok jazyka

⁴ Zahrnuje vyrážku v místě injekce, reakci, erytém, zánět, diskomfort a erytém v místě infuze, bolest

* Ze spontánního postmarketingového hlášení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bolest hlavy

Ve studii MG0003 byla bolest hlavy nejčastějším účinkem hlášeným u 31 (48,4 %) a 13 (19,4 %) pacientů léčených rozanolixizumabem a placebem. Bolest hlavy se nejčastěji vyskytla po první infuzi

rozanolixizumabu a během 1 až 4 dnů po infuzi. S výjimkou 1 (1,6 %) silné bolesti hlavy byly všechny bolesti hlavy buď mírné (28,1 % [n = 18]), nebo středně silné (18,8 % [n = 12]) a při opakované cyklické léčbě nedošlo ke zvýšení výskytu bolesti hlavy.

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o příznacích spojených s předávkováním. Jedna subkutánní dávka až 20 mg/kg (2 162 mg) a týdenní subkutánní dávky \approx 10 mg/kg (1 120 mg) po dobu až 52 týdnů byly podávány podle protokolu v klinických studiích bez toxicity omezující dávku.

V případě předávkování se doporučuje, aby pacienti byli pečlivě sledováni s ohledem na jakékoliv nežádoucí účinky, a je nutné okamžitě zavést vhodná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG16.

Mechanismus účinku

Rozanolixizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která snižuje koncentraci IgG v séru inhibicí vazby IgG na FcRn, což je receptor, který za fyziologických podmínek chrání IgG před intracelulární degradací a recykluje IgG zpět na buněčný povrch.

Stejným mechanismem rozanolixizumab snižuje koncentraci patogenních autoprotilátek IgG spojených s gMG. Klinické údaje o rozanolixizumabu neidentifikovaly žádný klinicky významný dopad na hladiny albuminu, který se váže na FcRn na jiném místě.

Farmakodynamické účinky

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii u pacientů s gMG vedlo subkutánní podávání rozanolixizumabu jednou týdně v doporučené dávce (viz bod 4.2) k rychlému a trvalému snížení celkových sérových koncentrací IgG, s významným snížením IgG o 45 % oproti výchozímu stavu během 1 týdne a maximálním snížením o 73 % přibližně za 3 týdny. Po ukončení podávání se koncentrace IgG zotavily na výchozí hodnoty přibližně během 8 týdnů. Podobné změny byly pozorovány i v dalších cyklech studie.

Snížení celkového IgG rozanolixizumabem u pacientů pozitivních na neutralizační protilátky se nelišilo od pacientů, kteří byli negativní na protilátky proti přípravku (viz bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost rozanolixizumabu byla hodnocena u pacientů s gMG v pivotní studii fáze 3 MG0003. Dlouhodobou bezpečnost, snášenlivost a účinnost rozanolixizumabu hodnotily 2 otevřené

prodloužené (OLE) studie fáze 3, přičemž v 1 studii OLE (MG0007) byl rozanolixizumab podáván v 6týdenních léčebných cyklech na základě klinických potřeb.

Studie MG0003

Studie MG0003 hodnotila 200 pacientů po dobu až 18 týdnů, kdy byli pacienti randomizováni k podávání dávek rozanolixizumabu vázaných na tělesnou hmotnost, které byly ekvivalentní přibližně (\approx) 7 mg/kg (odpovídá doporučené dávce; viz bod 4.2) nebo vyšší dávce, nebo placebo. Léčba zahrnovala 1 dávku týdně po dobu 6 týdnů následovanou 8týdenním obdobím sledování.

V této studii museli pacienti při screeningu splňovat následující hlavní kritéria:

- věk nejméně 18 let, tělesná hmotnost nejméně 35 kg,
- diagnóza gMG a autoprotilátky proti AChR nebo MuSK,
- třída II až IVa podle Americké nadace pro onemocnění myasthenia gravis (MGFA),
- skóre aktivity MG při každodenním životě (MG-ADL, měřítko pacientem hlášeného výsledku [PRO]) nejméně 3 ($s \geq 3$ body od neočních příznaků),
- kvantitativní skóre onemocnění myasthenia gravis (QMG) nejméně 11,
- pokud je léčen na gMG, musí být stabilní před výchozím stavem a po dobu trvání studie (s výjimkou inhibitorů cholinesterázy),
- musí být zvažován k další léčbě, jako je IVIg a/nebo PLEX.

Do studie nebyli zařazeni pacienti, pokud:

- měli celkovou hladinu IgG v séru $\leq 5,5$ g/l nebo absolutní počet neutrofilů $< 1\,500$ buněk/mm³,
- měli klinicky relevantní aktivní infekce nebo závažné infekce, mykobakteriální infekce, hepatitidu B, hepatitidu C, infekce virem HIV,
- byli léčeni PLEX, IVIg 1 měsíc a monoklonálními protilátkami 3 až 6 měsíců před zahájením léčby.

Primárním cílovým parametrem byla změna skóre MG-ADL od výchozího stavu do 43. dne. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly změnu skóre MG-C (složené skóre onemocnění myasthenia gravis) a skóre QMG od výchozího stavu do 43. dne. Odezva byla v této studii definována jako zlepšení alespoň o 2,0 bodu u MG-ADL po 43 dnech oproti výchozímu stavu léčebného cyklu.

Obecně byly demografické údaje pacientů studie a výchozí charakteristiky onemocnění vyváženy napříč léčebnými skupinami. Většina pacientů byly ženy (60,5 %) ve věku do 65 let (75,5 %), převážně bělošky (68,0 %) nebo Asijky (10,5 %) s přítomností MGFA třídy II nebo III gMG (96,0 %). Medián věku při stanovení diagnózy MG byl 44,0 let a medián doby od stanovení diagnózy byl 5,8 let. Ve skupině s placebem byl nižší podíl mužů (29,9 %) než ve skupině s rozanolixizumabem v dávce ≈ 7 mg/kg (40,9 %). Distribuce autoprotilátek mezi pacienty MG0003 byla 10,5 % anti MuSK pozitivních, 89,5 % anti AChR pozitivních. Celkem 95,5 % pacientů užívalo alespoň jeden základní lék na MG, v čemž pokračovali i během studie, včetně 85,5 % pacientů, kteří užívali inhibitory acetylcholinesterázy, a dále 64,0 % pacientů, kteří užívali kortikosteroidy, 50,0 % pacientů, kteří užívali imunosupresiva, a 35,5 % pacientů, kteří užívali kortikosteroidy a imunosupresiva ve stabilních dávkách.

Ve skupinách s rozanolixizumabem a placebem byl medián celkového skóre MG-ADL 8,0 a medián celkového skóre QMG 15,0.

Výsledky pro primární a sekundární cílové ukazatele účinnosti jsou shrnuty v tabulce 2 níže. Celkem 71,9 % pacientů ve skupině s rozanolixizumabem a 31,3 % pacientů ve skupině s placebem splňovalo kritéria pro odpověď na MG-ADL.

Tabulka 2: Změna výsledků účinnosti od výchozího stavu do 43. dne

	Placebo (n = 67)	Rozanolixizumab ≈ 7 mg/kg (n = 66)
MG-ADL		
Průměr ve výchozím stavu	8,4	8,4
Změna oproti výchozímu stavu Průměr LS (SE)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Rozdíl oproti placebu	-2,586	
95% CI pro rozdíl	-4,091; -1,249	
p-hodnota pro rozdíl	< 0,001	
MG-C		
Průměr ve výchozím stavu	15,6	15,9
Změna oproti výchozímu stavu Průměr LS (SE)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Rozdíl oproti placebu	-3,901	
95% CI pro rozdíl	-6,634; -1,245	
p-hodnota pro rozdíl	< 0,001	
QMG		
Průměr ve výchozím stavu	15,8	15,4
Změna oproti výchozímu stavu Průměr LS (SE)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Rozdíl oproti placebu	-3,483	
95% CI pro rozdíl	-5,614; -1,584	
p-hodnota pro rozdíl	< 0,001	

≈ = přibližná dávka; CI = interval spolehlivosti; n = celkový počet pacientů v léčebné skupině; LS = nejmenší čtverec; SE = standardní chyba; MG-ADL = aktivity MG každodenního života; MG-C = složené skóre onemocnění myasthenia gravis; QMG = kvantitativní myasthenia gravis; MG = myasthenia gravis.

U pacientů MuSK+, kteří dostávali rozanolixizumab v dávce ≈ 7 mg/kg a byly u nich k dispozici údaje ve 43. den (n = 5), byly výsledky shodné s celkovou skupinou.

Během léčebného období nedostali záchrannou léčbu žádní pacienti léčení rozanolixizumabem a dostali ji 3 pacienti léčení placebem. V průběhu období sledování byl u pacientů léčených dávkou ≈ 7 mg/kg jeden pacient léčen záchrannou terapií a 19 pacientů bylo předčasně převedeno do otevřeného prodloužení studie, kde byli léčení rozanolixizumabem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rystiggo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě onemocnění myasthenia gravis (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání rozanolixizumabu je vrcholových plazmatických hladin dosaženo přibližně po 2 dnech. Absolutní biologická dostupnost rozanolixizumabu po subkutánním podání byla asi 70 % na základě odhadu populační farmakokinetické analýzy.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem rozanolixizumabu se odhaduje přibližně na 7 l na základě odhadu populační farmakokinetické analýzy.

Biotransformace

Očekává se, že rozanolixizumab bude degradován na malé peptidy a aminokyseliny prostřednictvím katabolických drah podobným způsobem jako endogenní IgG.

Eliminace

Zdánlivá lineární clearance volné léčivé látky je přibližně 0,9 l/den. Poločas rozanolixizumabu závisí na koncentraci a nelze jej vypočítat. Koncentrace rozanolixizumabu v plazmě nejsou během jednoho týdne po podání dávky detekovatelné.

Linearita/nelinearita

Rozanolixizumab vykazoval nelineární farmakokinetiku typickou pro monoklonální protilátku, která podstupuje dispozici léku zprostředkovanou podle cíle. V ustáleném stavu byly maximální plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) odhadnuty jako 3násobně a 4násobně vyšší při dávkách ≈ 10 mg/kg v porovnání s ≈ 7 mg/kg v uvedeném pořadí.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví nebo rasa

Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky významný vliv věku, pohlaví nebo rasy na farmakokinetiku rozanolixizumabu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly provedeny žádné specializované studie. Neočekává se však, že by porucha funkce ledvin nebo jater ovlivnila farmakokinetiku rozanolixizumabu. Na základě populační farmakokinetické analýzy neměla renální funkce (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 38–161 ml/min/1,73 m²) ani jaterní biochemické a funkční testy (alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], alkalická fosfatáza a bilirubin) žádný klinicky významný vliv na zdánlivou lineární clearanci rozanolixizumabu.

Imunogenita

Vývoj neutralizačních protilátek byl spojen s poklesem celkové plazmatické expozice rozanolixizumabu o 24 %. Nebyl zjištěn žádný zjevný vliv imunogenity na účinnost a bezpečnost (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání (včetně farmakologické bezpečnosti a koncových bodů fertility) a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Podávání makakům jávským a makakům rhesus vedlo k očekávanému snížení IgG. Očkování během léčebné fáze vyvolala normální hladiny IgM a nízkou odpověď IgG v důsledku zrychlené degradace IgG. Posilovací očkování po clearanci rozanolixizumabu však vedlo k normální odpovědi IgM a IgG.

Mutagení potenciál rozanolixizumabu nebyl hodnocen; neočekává se však, že by monoklonální protilátky vyvolávaly změnu DNA nebo chromozomů.

Studie karcinogenity nebyly s rozanolixizumab provedeny.

V 26týdenní studii toxicity po opakovaném podávání nebyly zaznamenány žádné změny související s léčbou u samčích a samičích reprodukčních orgánů nebo parametrů samčí a samičí fertility u sexuálně zralých zvířat.

Rozanolixizumab neměl žádné účinky na embryofetální a postnatální vývoj. Potomci léčených samic měli při narození velmi nízké hladiny IgG, jak se očekávalo z farmakologie. Hladina IgG se zotavila na kontrolní hodnoty nebo vyšší během 60 dnů. Nebyl zjištěn žádný vliv na počet imunitních buněk, architekturu lymfoidních orgánů a imunitní funkci mláďat léčených matek na základě testu odpovědi protilátek závislé na T-buňkách (TDAR).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Prolin

Polysorbát 80

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky pro infuzi.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 19 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob přípravy nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryžová) uzavřené těsnícím uzávěrem a odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Specifika materiálu

Injekční roztok rozanolixizumabu lze podávat polypropylenovými injekčními stříkačkami, ale také infuzními sety obsahujícími polyethylen (PE), polyethylen s nízkou hustotou (LDPE), polyester, polyvinylchlorid (PVC bez DEHP), polykarbonát (PC), fluorovaný ethylenpolypropylen (FEP), uretan/akrylát, polyuretan, metaakrylonitrilbutadienstyren (MABS), silikon nebo cyklohexanon. Nepoužívejte prostředky pro podávání označené jako obsahující di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP).

Aby se zabránilo možnému přerušení podávání přípravku Rystiggo, je třeba dodržovat následující kritéria:

- Limity alarmu okluze injekční pumpy musí být nastaveny na maximální hodnotu.
- Doporučuje se délka aplikační hadičky 61 cm nebo kratší.
- Je třeba použít infuzní soupravu s jehlou o velikosti 26 gauge nebo s větším průměrem.

Každá injekční lahvička je pouze na jedno použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Pokyny pro používání

Před podáním přípravku Rystiggo si pečlivě přečtěte návod k použití (další podrobnosti naleznete v návodu k použití v příbalové informaci pro pacienta):

- Nechejte injekční lahvičky, aby dosáhly pokojové teploty. Může to trvat od 30 minut až do 120 minut. Nepoužívejte ohřívací zařízení.
- Před použitím každou injekční lahvičku zkontrolujte:
 - Datum použitelnosti: nepoužívejte po datu použitelnosti.
 - Barva: roztok má být bezbarvý až světle hnědo-žlutý, čirý až mírně opalizující. Injekční lahvičku nepoužívejte, pokud tekutina vypadá zakaleně, obsahuje cizí částice nebo změnila barvu.
 - Víčko: nepoužívejte, pokud ochranné víčko injekční lahvičky chybí nebo je vadné.
- Připravte si veškerý materiál pro infuzi. Kromě injekční lahvičky nebo injekčních lahviček si připravte následující pomůcky, které nejsou součástí balení: injekční stříkačku, injekční jehlu (jehly), alkoholový ubrousek, infuzní soupravu, pásku nebo průhledné krytí, infuzní pumpu a nádobu na ostré předměty.
- Při přípravě a podávání tohoto přípravku používejte aseptickou techniku.
- K naplnění injekční stříkačky použijte přenosové injekční jehly.
- Natahněte celý obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky. Malé množství zůstane v injekční lahvičce a je třeba jej zlikvidovat.
- Při použití několika injekčních lahviček použijte novou injekční jehlu a opakujte předchozí kroky.
- Vyjměte injekční jehlu z injekční stříkačky a připojte infuzní soupravu k injekční stříkačce.
- Při přípravě pumpy a plnění infuzní hadičky postupujte podle pokynů dodaných s infuzní pumpou. Podejte ihned po naplnění infuzní soupravy.
- Každá injekční lahvička obsahuje přebytečný objem (aby bylo možné naplnit infuzní hadičky); proto přednastavte pumpu tak, aby dodávala předepsaný objem. U pump, které nelze přednastavit, po napuštění infuzní hadičky upravte objem, který má být podán, vypuzením přebytečného objemu.
- Vyberte oblast infuze: pravá nebo levá dolní část břicha pod pupkem. Nikdy nepodávejte infuzi do místa, kde je kůže citlivá, odřená, zarudlá nebo ztvrdlá. Vyhněte se infuzi do jizev nebo strií.
- Očistěte místo infuze alkoholovým ubrouskem. Nechte uschnout.
- Zaveďte jehlu infuzní soupravy do podkožní tkáně.
- V případě potřeby zafixujte jehlu na místě pomocí pásky nebo průhledného krytí.
- Po dokončení infuze infuzní hadičku neproplachujte, protože objem infuze byl upraven s ohledem na ztráty v infuzní hadičce.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1780/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 1. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 6. 2024

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