

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 “Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZILBRYSQ 32,4 mg/0,810 mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör 0,810 mL (40 mg/mL) çözelti içinde 32,4 mg zilukoplana eşdeğer zilukoplan sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat, monohidrat	2,35 mg
Disodyum fosfat (susuz)	3,33 mg
Sodyum klorür	3,58 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Çözelti berrak ila hafif opalesan ve renksizdir, görünür partiküller içermez. Çözeltinin pH'ı ve osmolalitesi sırasıyla yaklaşık 7 ve 300 mOsm/kg'dır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZILBRYSQ, anti-asetilkolin reseptör (AChR) antikoru pozitif olan yetişkin hastalarda jeneralize miyastenia gravis (gMG) tedavisi için standart tedaviye ek olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ZILBRYSQ, nöromüsküler bozukluğu olan hastaların tedavisinde deneyimli sağlık profesyonellerinin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Tedaviye başlamadan önce hastalar *Neisseria meningitidis*'e karşı aşılanmalıdır. Tedavinin aşılamadan sonra 2 haftadan daha kısa bir süre içinde başlaması gerekiyorsa, hasta ilk aşılama dozundan 2 hafta sonrasına kadar uygun profilaktik antibiyotik tedavisi almalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez uygulanan subkutan enjeksiyondur ve her gün yaklaşık olarak aynı saatte uygulanmalıdır.

Tablo 1: Vücut ağırlığı aralığına göre toplam günlük doz

Vücut ağırlığı	Doz*	Renklerine göre kullanıma hazır enjektör sayısı
< 56 kg	16,6 mg	1 (Rubin kırmızı)
≥ 56 ila < 77 kg	23 mg	1 (Turuncu)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (Koyu mavi)

* Önerilen doz yaklaşık 0,3 mg/kg'a karşılık gelir.

Zilukoplan, Amerika Miyastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırma derecesi V olan gMG hastalarında araştırılmamıştır.

Unutulan doz

Bir doz unutulursa, aynı gün uygulanmalıdır; ertesi gün normal doz uygulamasına devam edilmelidir. Günde birden fazla doz uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürün subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Uygun enjeksiyon bölgeleri uylukların önü, karın ve kolların üst arka kısmını içerir.

Enjeksiyon bölgeleri her uygulamada değiştirilmeli ve enjeksiyonlar derinin hassas, eritemli, morarmış, sertleşmiş alanlarına veya deride yara veya çatlakların bulunduğu yerlere yapılmamalıdır.

ZILBRYSQ, hastanın kendi kendine ve/veya subkutan enjeksiyonları yapmak için uygun şekilde eğitilmiş başka bir kişi tarafından ve Kullanma Talimatı sonunda verilen “ZILBRYSQ kullanıma hazır enjektör için uygulama talimatları” bölümündeki ayrıntılı talimatlar izlenerek uygulanması amacı ile geliştirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi ≥ 15 mL/dakika) olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Diyaliz ihtiyacı olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 9 veya daha düşük) olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZILBRYSQ'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda ZILBRYSQ'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Klinik çalışmalarda yaşlı hastalarda zilukoplan ile deneyim sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ZILBRYSQ aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta.
- Halihazırda *Neisseria meningitidis* 'e karşı aşılanmamış hastalarda (bkz. Bölüm 4.4).
- İyileşmemiş *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu olan hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Neisseria enfeksiyonları

Meningokok enfeksiyonu

Etki mekanizmasından dolayı zilukoplan kullanımı hastaların *Neisseria meningitidis* enfeksiyonlarına karşı duyarlılığını artırabilir. Genel bir önlem olarak, tüm hastalar tedaviye başlamadan en az 2 hafta önce meningokok enfeksiyonlarına karşı aşılanmalıdır.

Tedaviye meningokok enfeksiyonlarına karşı aşılamadan sonra 2 haftadan daha kısa bir süre içinde başlanması gerekiyorsa, hasta ilk aşılama dozundan 2 hafta sonrasına kadar uygun profilaktik antibiyotik tedavisi almalıdır. Meningokok aşıları meningokok enfeksiyonu riskini azaltır ancak tamamen ortadan kaldırmaz.

Yaygın patojenik meningokok serogruplarının önlenmesi için A, C, Y, W serogruplarına ve mevcut olduğunda B serogruplarına karşı aşılar önerilmektedir. Aşılama ve profilaktik antibiyotik tedavisi ilgili en güncel kılavuzlara göre yapılmalıdır.

Tedavi boyunca hastalar meningokok enfeksiyonu belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve enfeksiyon şüphesi varsa derhal değerlendirilmelidir. Meningokok enfeksiyonundan şüphelenilmesi durumunda, meningokok enfeksiyonu giderilene kadar antibiyotiklerle tedavi ve tedavinin kesilmesi gibi uygun önlemler alınmalıdır. Hastalar, meningokok enfeksiyonu belirtileri veya semptomları ortaya çıkarsa derhal tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Diğer *Neisseria* enfeksiyonları

Zilukoplan ile tedavi edilen hastalar *Neisseria meningitidis*'e ilaveten, gonokok enfeksiyonları gibi diğer *Neisseria* türleriyle enfeksiyonlara da duyarlı olabilirler. Hastalar gonorenin önlenmesi ve tedavisinin önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

İmmünizasyon

Zilukoplan tedavisine başlamadan önce, hastaların mevcut immünizasyon kılavuzlarına göre immünizasyonları başlatmaları önerilir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. *In vitro* testlerden elde edilen sonuçlara dayalı olarak, zilukoplan ilaç metabolize edici enzimleri (CYP'ler ve UGT'ler) ve yaygın taşıyıcıları klinik olarak anlamlı bir şekilde inhibe etmez veya indüklemey.

Zilukoplanın rituximabın komplemana bağımlı sitotoksitesi üzerindeki potansiyel inhibe edici etkisine dayalı olarak, zilukoplan rituksimabın beklenen farmakodinamik etkilerini azaltabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolüne (kontrasepsiyon) ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Zilukoplanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda ZILBRYSQ ile tedavi sadece klinik yararlar risklerden daha ağır basıyorsa düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Zilukoplanın insan sütüne geçip geçmediği veya yenidoğanlar/bebekler tarafından emzirme yoluyla alındıktan sonra sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin kadın için yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya zilukoplan tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Zilukoplanın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bazı insan dışı primat fertilitesi ve tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, erkek ve dişi üreme organlarında klinik önemi belirsiz bulgular gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZILBRYSQ'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yeri reaksiyonları (enjeksiyon bölgesinde morarma (%13,9) ve enjeksiyon yerinde ağrı (%7)) ve üst solunum yolu enfeksiyonları (nazofarenjit (%5,2), üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,5) ve sinüzit (%3,5)) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

gMG'de yapılan havuzlanmış plasebo kontrollü (n=115) ve açık etiketli uzatma (n=213) çalışmalarından elde edilen advers reaksiyonlar zilukoplan ile tedavi edilen hastalardaki sıklık sınıflandırılmasıyla birlikte aşağıdaki sıklık kategorileri kullanarak Tablo 2'de sunulmuştur: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 2 Advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonları*
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	İshal
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Morfea ^a
Genel bozukluk ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Enjeksiyon yeri reaksiyonları*
Araştırmalar	Yaygın	Lipaz artışı*
	Yaygın	Amilaz artışı*
	Yaygın olmayan	Kanda eozinofil sayısında artış*

* Seçili advers reaksiyonlara ilişkin açıklama paragrafına bakınız.

^a Morfea sadece uzun süreli açık etiketli klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Uzun süreli klinik çalışmalar sırasında zilukoplana maksimum maruziyet süresi 4 yıldan fazla olmuştur.

Seçili advers reaksiyonlara ilişkin açıklama

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

En sık görülen reaksiyonlar enjeksiyon yerinde morarma, ağrı, nodül, kaşıntı ve hematom olmuştur. Tüm vakalar hafif veya orta şiddette olup reaksiyonların %3'ünden azı tedavinin kesilmesine neden olmuştur.

Üst solunum yolu enfeksiyonları

En yaygın enfeksiyonlar nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit olmuştur. Vakaların %95'inden fazlası hafif veya orta şiddette olmuş ve tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Havuzlanmış plasebo kontrollü çalışmalarda, zilukoplan ile tedavi edilen hastaların %13'ünde ve plasebo alan hastaların %7,8'inde üst solunum yolu enfeksiyonları bildirilmiştir.

Pankreatik enzimlerde artış

Lipaz artışı (%5,2) ve/veya amilaz artışı (%6,1) vakaları gözlenmiştir. Bu artışlar geçici olmuş ve nadiren tedavinin kesilmesine yol açmıştır. Çoğu zilukoplana başladıktan sonraki 2 ay içinde ortaya çıkmış ve 2 ay içinde normale dönmüştür.

Kanda eozinofil sayısında artış

Kanda eozinofil sayısında artış gözlenmiştir. Bunlar geçici olmuş ve tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Çoğu zilukoplana başladıktan sonraki 2 ay içinde ortaya çıkmış ve 1 ay içinde normale dönmüştür.

Morfea

Açık etiketli uzatma çalışması boyunca uzun süreli tedaviden sonra morfea vakaları gözlenmiştir. Vakaların çoğunun başlangıç zamanı tedavi başlangıcından sonra bir yıldan daha uzun sürmüş, hafif veya orta şiddette olmuş ve tedavinin kesilmesine yol açmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

32 katılımcının 7 güne kadar subkutan olarak uygulanan önerilen dozun iki katı doz (yaklaşık 0,6 mg/kg'a karşılık gelmektedir; Tablo 1) aldığı sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada güvenlik verileri önerilen dozun güvenlik profiliyle tutarlı olmuştur.

Doz aşımı durumunda, hastaların herhangi bir advers reaksiyon açısından yakından izlenmesi ve uygun destekleyici önlemlerin derhal başlatılması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, immünosüpresanlar, kompleman inhibitörleri

ATC kodu: L04AJ06

Etki mekanizması

Zilukoplan, ikili bir etki mekanizması yoluyla C5 kompleman proteininin etkilerini inhibe eden 15 amino asitli, bir sentetik makrosiklik peptittir. Spesifik olarak C5'e bağlanır. Böylece C5'in, C5 konvertaz enzimi ile C5a ve C5b'ye bölünmesini inhibe eder, bu da membran atak kompleksinin (MAC) oluşumu ve sitolitik aktivitesinin aşağı regülasyonu ile sonuçlanır. Ayrıca zilukoplan C5'in C5b kısmına bağlanarak, C5b'nin C6'ya bağlanmasını sterik olarak engeller, bu da herhangi bir C5b oluşması durumunda MAC'nin müteakip oluşumunu ve aktivitesini önler.

Farmakodinamik etkiler

Zilukoplanın farmakodinamik etkisi, *ex vivo*, kompleman kaynaklı koyun kırmızı kan hücresi (sRBC) lizisini inhibe etme yeteneği yolu ile analiz edilmiştir.

Faz 2 ve faz 3 çalışmalardan elde edilen veriler, Tablo 1'deki doz şemasına göre uygulandığında zilukoplan ile hızlı, tam (>% 95) ve sürekli kompleman inhibisyonu olduğunu göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Zilukoplanın güvenilirlik ve etkililiği 12 haftalık çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollü MG0010 (RAISE) çalışmasında ve MG0011 açık etiketli uzatma çalışmasında (RAISE-XT) değerlendirilmiştir.

Çalışma MG0010 (RAISE)

Çalışmaya Miyastenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri (MG-ADL) Skoru ≥ 6 ve Kantitatif Miyastenia Gravis (QMG Skoru) ≥ 12 olan, asetilkolin-reseptör antikoru pozitif jeneralize miyastenia gravisli en az 18 yaşında toplam 174 hasta dahil edilmiştir (bkz. Tablo 3).

Hastalar (Tablo 1'deki doz uygulamasına göre) günde bir kez zilukoplan veya plasebo ile tedavi edilmiş ve her bir tedavi grubuna sırasıyla 86 ve 88 hasta randomize edilmiştir. Stabil standart bakım tedavisine (SOC) izin verilmiştir. Başlangıçta hastaların çoğu gMG için parasempatomimetikler (%84,5), sistemik kortikosteroidler (%63,2) ve steroidal olmayan immünosupresanları (%51,1) içeren tedavi almışlardır.

Birincil sonlanım noktası MG-ADL toplam skorunda 12. haftada başlangıca göre değişim olmuştur.

Temel ikincil sonlanım noktaları QMG toplam skoru, Miyastenia Gravis Kompozit (MGC) toplam skoru ve MG Yaşam Kalitesi (MG-QoL15r) toplam skorunda 12. haftada başlangıca göre değişim olmuştur (Tablo 4).

MG-ADL için klinik yanıt veren katılımcılar en az 3 puanlık azalma sağlayanlar ve QMG için yanıt veren katılımcılar, kurtarma tedavisi olmadan en az 5 puanlık azalma sağlayanlar olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3 MG0010 çalışmasına katılan hastaların başlangıç demografik ve hastalık özellikleri

	Zilukoplan (n=86)	Plasebo (n=88)
Yaş, yıl, ortalama (SD)	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Başlangıç yaşı, yıl, ortalama (SD)	43,5 (17,4)	44 (18,7)
Yaş ≥ 65	22 (25,6)	26 (29,5)
Cinsiyet, erkek, n (%)	34 (39,5)	41 (46,6)
Başlangıç MG-ADL skoru, ortalama (SD)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)
Başlangıç QMG skoru, ortalama (SD)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)
Başlangıç MGC skoru, ortalama (SD)	20,1 (6)	21,6 (7,2)
Başlangıç MG-QoL-15r skoru, ortalama (SD)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Hastalık süresi, yıl, ortalama (SD)	9,3 (9,5)	9 (10,4)
Taramadaki MGFA sınıfı, n (%) Sınıf II	22 (25,6)	27 (30,7)
Taramadaki MGFA sınıfı, n (%) Sınıf III	60 (69,8)	57 (64,8)
Taramadaki MGFA sınıfı, n (%) Sınıf IV	4 (4,7)	4 (4,5)

MG-ADL, QMG, MGC ve MGQoL15r için toplam skorlarda 12. haftada başlangıca göre değişim Tablo 4'te sunulmuştur. Plasebo ve zilukoplan grupları için ortalama başlangıç skorları MG-ADL için sırasıyla 10,9 ve 10,3, QMG için sırasıyla 19,4 ve 18,7, MGC için sırasıyla 21,6 ve 20,1 ve MG-QoL15r için sırasıyla 18,9 ve 18,6 olmuştur.

Tablo 4 MG-ADL, QMG, MGC ve MG-QoL15r için toplam skorlarda 12. haftada başlangıca göre değişim

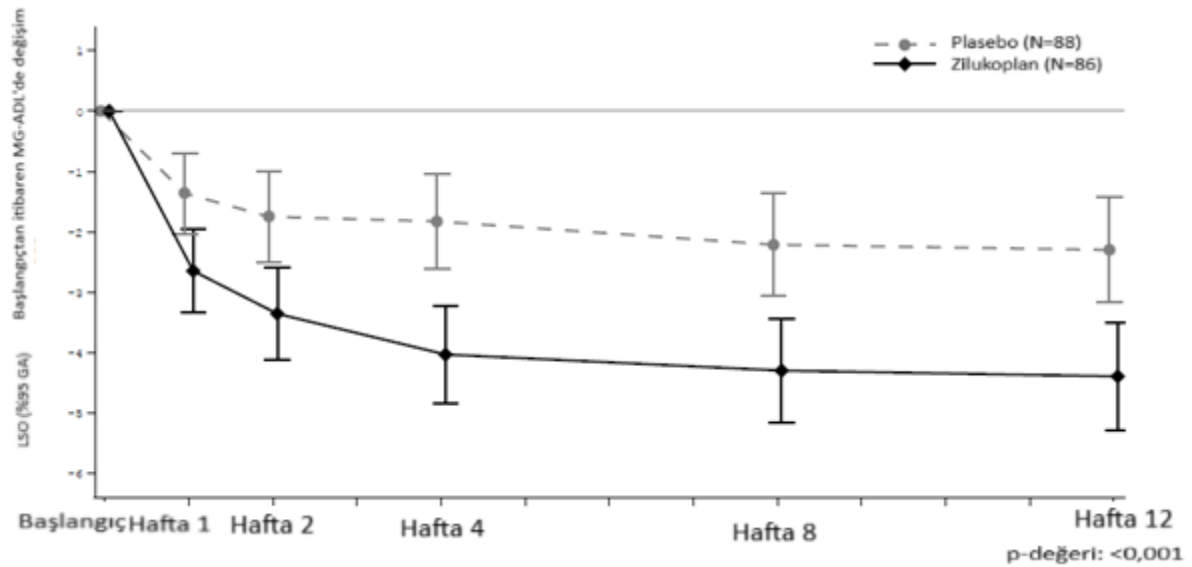
Sonlanım noktaları: 12. haftada başlangıca göre değişim: LS ortalaması (%95 GA)	Zilukoplan (n=86)	Plasebo (n=88)	Plaseboya karşı zilukoplan ile değişimin LS ortalaması farkı (%95 GA)	p-değeri*
MG-ADL	-4,39 (-5,28, -3,50)	-2,30 (-3,17, -1,43)	-2,09 (-3,24, -0,95)	< 0,001
QMG	-6,19 (-7,29, -5,08)	-3,25 (-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

* MMRM ANCOVA modeline dayalı analiz

Dört sonlanım noktasının hepsi için zilukoplan grubundaki tedavi etkisi hızlı bir şekilde 1. haftada başlamış, 4. haftaya kadar artmış ve 12. haftaya kadar devam etmiştir.

12. haftada, MG-ADL toplam skorunda (Şekil 1) ve QMG toplam skorunda zilukoplan için plaseboya kıyasla klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir.

Şekil 1: MG ADL toplam skorunda başlangıca göre değişim



MMRM ANCOVA modeline dayalı analiz

Klinik olarak anlamlı değişim = MG-ADL skorunda 2 puanlık değişim

LSO: LS ortalaması

12. haftada, zilukoplan grubundaki hastaların %73,1'i kurtarma tedavisi olmadan MG-ADL klinik yanıtına ulaşırken, bu oran plasebo grubunda %46,1 olmuştur (p<0,001). Zilukoplan grubundaki hastaların %58'i kurtarma tedavisi olmadan QMG klinik yanıtına ulaşırken, bu oran plasebo grubunda %33 olmuştur (p=0,0012).

12. haftada, kurtarma tedavisine ihtiyaç duyan hastaların kümülatif oranı zilukoplan grubunda %5, plasebo grubunda ise %11 olmuştur. Kurtarma tedavisi intravenöz immünoglobulin G (IVIG) veya plazma değişimi (PLEX) olarak tanımlanmıştır.

Çalışma MG0011 (RAISE-XT)

Plasebo kontrollü faz 2 çalışmasını (MG0009) veya faz 3 çalışmasını (MG0010) tamamlayan 200 hasta, tüm hastaların (Tablo 1'deki doz uygulamasına göre) günlük zilukoplan aldığı MG0011 açık etiketli uzatma çalışmasına devam etmiştir. Çalışmanın ana amacı uzun dönem güvenilirlik olmuştur. İkincil etkililik sonlanım noktaları, 24. haftada MG-ADL, QMG, MGC ve MG-QoL15r skorlarında çift kör çalışmanın başlangıcına göre değişim olmuştur. Önceki MG0010 çalışması katılımcıları için sonuçlar aşağıda gösterilmiştir (Tablo 5).

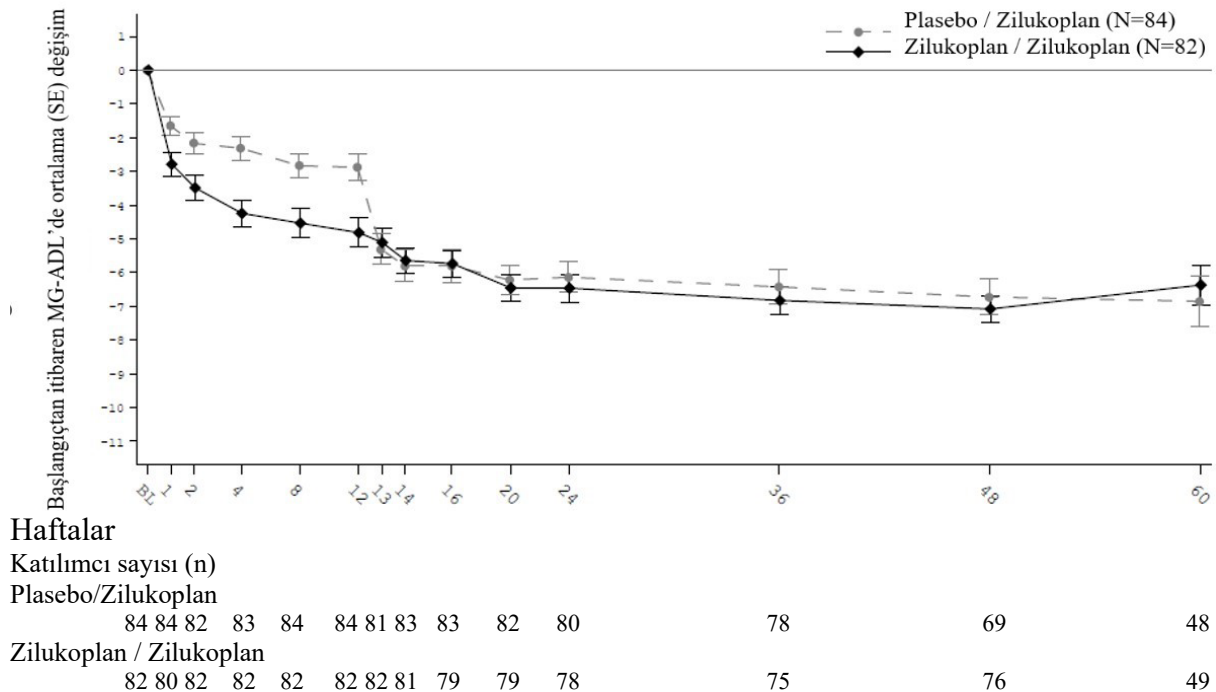
Tablo 5 24. haftada (MG0011 çalışmasında 12. hafta) ve 60. haftada (MG0011 çalışmasında 48. hafta) Çift kör çalışma başlangıcına (MG0010) göre MG-ADL, QMG, MGC ve MG-QoL15r toplam skorlarında ortalama değişim

Sonlanım noktaları: 24. haftada ve 60. haftada toplam skorda başlangıca göre değişim: LS ortalaması (SE)	Zilukoplan (n=82)	Plasebo/zilukoplan (n=84)
MG-ADL		
24. hafta	-5,46 (0,59)	-5,20 (0,52)
60. hafta	-5,16 (0,61)	-4,37 (0,54)
QMG		
24. hafta	-7,10 (0,80)	-7,19 (0,69)
60. hafta	-6,44 (0,83)	-6,15 (0,71)
MGC		
24. hafta	-10,37 (1,15)	-11,12 (1,00)
60. hafta	-8,89 (1,20)	-9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
24. hafta	-8,09 (0,96)	-7,96 (0,89)
60. hafta	-7,22 (0,99)	-6,09 (0,91)

Kurtarma tedavisinin ve tedavinin kesilmesinin tedavi başarısızlığı olarak girildiği bir MMRM ANCOVA modeline dayalı analiz; Ölüm olası en kötü skor olarak girilmiştir (örn. MG-ADL için 24 skoru).

SE: Standart hata

Şekil 2: Toplam MG-ADL skoru için çift kör çalışma başlangıcından 60. haftaya kadar ortalama değişim



İmmunojenisite

MG0010 ve MG0011 çalışmalarında (RAISE-XT) hastalar anti-ilaç antikoru (ADA) pozitifliği ve anti-polietilen glikol (PEG) antikoru pozitifliği açısından test edilmiştir.

Her iki çalışmada da antikor titreleri düşük olmuş ve farmakokinetik veya farmakodinamik üzerinde bir etkiye dair kanıt bulunmamış ve etkililik veya güvenlik üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki olmamıştır.

MG0010 ve MG0011 çalışmalarında, zilukoplan/zilukoplan ve plasebo/zilukoplan gruplarında ikişer hastada (%2,4) tedaviyle ortaya çıkan ADA ve anti-PEG antikorları pozitif olmuştur. Her grupta 13 (%16) vakada tedaviyle ortaya çıkan anti-PEG antikoru pozitif olurken ADA negatif olmuştur. Her grupta 2 hastada (%2,4) tedaviyle ortaya çıkan ADA pozitif olurken anti-PEG negatif olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı deneklerde önerilen zilukoplan dozunun (Tablo 1) tekli ve çoklu günlük subkutan uygulamasını takiben, zilukoplan doruk plazma konsantrasyonuna genellikle dozdan 3 ila 6 saat sonra ulaşmıştır.

MG0010 çalışmasında, gMG hastalarında, önerilen zilukoplan dozunun (Tablo 1) günlük tekrarlı subkutan uygulamasından sonra, zilukoplanın plazma konsantrasyonları tutarlı olmuş, kararlı durum çukur konsantrasyonlarına 4. haftada ulaşılmış ve 12. haftaya kadar korunmuştur.

Karın, uyluk veya üst kola tek zilukoplan dozlarının subkutan uygulanmasından sonraki maruziyetler benzer olmuştur.

Dağılım:

Zilukoplan ve dolaşımdaki aktif (RA103488) ve majör inaktif (RA102758) metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (>%99). Popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak belirlenen zilukoplanın ortalama dağılım hacmi (V_c/F) 3,51 L olmuştur. Zilukoplan yaygın ilaç taşıyıcıları için bir substrat değildir.

Metabolizma:

Zilukoplan majör CYP enzimlerinin substratı değildir. Plazmada, aktif (RA103488) ve majör inaktif metabolit (RA102758) olmak üzere iki metabolit tespit edilmiştir. RA103488'in oluşumu esas olarak sitokrom CYP450 4F2'den kaynaklanır. RA103488, zilukoplana benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir ancak zilukoplana kıyasla çok daha düşük konsantrasyonda bulunur. RA103488'in farmakolojik aktiviteye katkısı düşüktür. Ayrıca, bir peptid olarak zilukoplanın katabolik yollarla daha küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenmektedir.

Zilukoplan terapötik konsantrasyonlarda *in vitro* olarak MRP3'ü inhibe eder; bu inhibisyonun klinik önemi bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Bir peptid olarak zilukoplanın katabolik yollarla daha küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenmektedir. Ortalama plazma terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 172 saattir (7-8 gün). Aktif (RA103488) ve majör inaktif metabolit (RA102758) için yarılanma ömrü sırasıyla 220 saat ve 96 saattir. Zilukoplan ve metabolitlerinin (RA103488 ve RA102758) hem idrarda hem de feçeste ölçülen atılımı ihmal edilebilir düzeyde olmuştur. Zilukoplanın pegile kısmının esas olarak böbrekler yoluyla atılması ve yağ asidi kısmının ana bozunmasının asetil-CoA'ya β -oksidasyon yoluyla olması beklenmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Popülasyon farmakokinetik analizinde (0,05 ila 0,6 mg/kg'a karşılık gelen dozlar), zilukoplanın farmakokinetiği, artan dozlarla maruziyetteki dozla orantılı artıştan ve tek doza kıyasla çoklu dozlardan sonra daha düşük hedefe bağlı ilaç dağılımı ile karakterize edilmiştir.

Antikorlar:

Faz 3 çalışmada gMG hastalarında ADA ve anti-PEG antikorlarının insidansı zilukoplan tedavi grubu ile plasebo tedavi grubu arasında karşılaştırılabilir olmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Zilukoplan ile tedavi edilen hastaların ADA ve anti-PEG antikor durumu zilukoplan konsantrasyonlarını etkilememiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Vücut ağırlığı:

gMG çalışmalarında elde edilen verilerde yapılan popülasyon farmakokinetik analizi, vücut ağırlığının zilukoplanın farmakokinetiğini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Zilukoplan doz uygulaması vücut ağırlığı aralıklarına dayanmaktadır (bkz. Bölüm 4.2); başka bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, yaş zilukoplanın farmakokinetiğini etkilememiştir. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin zilukoplanın ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi, sağlıklı deneklere ve şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklere (kreatinin klirensi 15 ila <30 mL/dak arasında) tek bir zilukoplan önerilen dozunun (Tablo 1) uygulandığı açık etiketli bir faz 1 çalışmada incelenmiştir.

Zilukoplan ve majör inaktif metaboliti RA102758'e sistemik maruziyet normal böbrek fonksiyonu olan deneklere kıyasla şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde farklı olmamıştır. Aktif metabolit RA103488'e maruziyet, normal böbrek fonksiyonu olan deneklere kıyasla şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde yaklaşık 1,5 kat daha yüksek olmuştur.

Farmakokinetik sonuçlara dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh skoru 7 ile 9 arasında tanımlanan) zilukoplanın ve metabolitlerinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri, sağlıklı deneklere ve orta derece karaciğer yetmezliği olan deneklere tek bir zilukoplan önerilen dozunun (Tablo 1) uygulandığı açık etiketli bir faz 1 çalışmada incelenmiştir.

Sağlıklı deneklere kıyasla karaciğer bozukluğu olan deneklerde her iki metabolit için daha yüksek sistemik ve doruk maruziyetlerle uyumlu şekilde sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında orta derece karaciğer fonksiyon bozukluğu olan deneklerde zilukoplana sistemik maruziyet %24 daha düşük olmuştur.

Zilukoplanın doruk maruziyeti ve terminal yarılanma ömrü her iki grup arasında karşılaştırılabilir olmuştur. Daha ileri farmakodinamik analizlerde, iki grup arasında kompleman seviyelerinde veya kompleman aktivitesinin inhibisyonunda anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir. Bu sonuçlara dayalı olarak, hafif ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

İrk ve etnik gruplar:

Sağlıklı Kafkas ırkı ve Japon deneklerde yapılan bir faz 1 klinik çalışmada, tek bir doz (Tablo 1) ve 14 gün boyunca çoklu doz uygulamalarından sonra zilukoplan ve iki metabolitinin (RA102758 ve RA103488) farmakokinetik profili karşılaştırılmıştır. Sonuçlar her iki grup arasında genel olarak benzer olmuştur. Zilukoplan için popülasyon farmakokinetik analizi, farklı ırklar (Siyah/Afro-Amerikalı, Asyalı/Japon ve Kafkas (beyaz) ırkı) arasında fark olmadığını göstermiştir. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, cinsiyetler arasında farmakokinetik açıdan bir fark gözlenmemiştir. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İnsan dışı primatlarda yapılan tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde çeşitli dokularda mononükleer hücre infiltratları, epitel hücrelerinde dejenerasyon/veziküler hiperplazi olmuştur. Pankreasta bu durum bazen pankreatik asiner hücre dejenerasyonu, bazen de fibrozis ve duktal dejenerasyon/rejenerasyon şeklinde ortaya çıkmış ve bunlara plazma amilaz ve lipaz konsantrasyonlarında artış eşlik etmiştir. Dişi üreme organlarında (vajina, serviks, uterus), epitelyal dejenerasyon ve servikal skuamöz metaplazi ile birlikte mononükleer hücre infiltratları görülmüştür. Bir maymun erkek fertilite çalışmasında, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde minimal ila hafif germ hattı dejenerasyonu/depleasyonu gözlenmiştir, ancak şiddeti artan dozla birlikte artmamıştır. Spermatogenez üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. İnsan dışı primatlardaki bulguların klinik önemi belirsizdir ve bazıları muhtemelen zilukoplanın farmakolojik etkisine bağlı enfeksiyonlarla ilgilidir, ancak diğer mekanizmalar da göz ardı edilemez. Bulgular, benzer doz seviyelerinde insan dışı primatlardaki embriyofetal gelişim veya gebelik sonuçları (gebelik kaybı, doğum, gebelik sonuçları veya bebeğin doğum sonrası gelişimi) üzerindeki herhangi bir etkiyle ilişkilendirilmemiştir.

Zilukoplan ile herhangi bir karsinogenisite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat, monohidrat
Disodyum fosfat (susuz)
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Buzdolabında saklayınız (2 °C-8 °C).

Dondurmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

Hastalar kullanıma hazır enjektörü orijinal kutusunda 30 °C'ye kadar oda sıcaklığında en fazla 3 aylık tek bir sefer için saklayabilirler. ZILBRYSQ oda sıcaklığında saklandıktan sonra tekrar buzdolabına konulmamalı 3 aylık süre içinde veya son kullanma tarihine kadar kullanılmazsa (hangisi daha önce gerçekleşirse) atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri floropolimer lamine bromobutil kauçuk piston tıpası ile kapatılmış 29G ½” ince duvarlı iğnesi olan kullanıma hazır enjektör (tip I cam). İğne, termoplastik elastomer iğne muhafazası ve sert bir polipropilen kılıftan oluşan sert bir iğne muhafazası ile korunur.

Her bir kullanıma hazır enjektöre, önceden bir iğne emniyet cihazı, bir kavrama flanşı ve renkli bir piston monte edilmiştir:

ZILBRYSQ 32,4 mg/0,810 mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör koyu mavi tıpalı kullanıma hazır enjektör içinde 0.810 mL (40 mg/mL) çözelti içerir.

ZILBRYSQ bir kutusunda 7 adet kullanıma hazır enjektör içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler veya atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.

Palladium Tower, Barbaros Mah. Kardelen Sok. No:2 Kat:24/80
34746 Ataşehir, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/443

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2025

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-