

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

Zilbrysq

UCB-Pharma SA

Composizione

Principi attivi

Zilucoplan (come zilucoplan sodico)

Sostanze ausiliarie

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato

Disodio fosfato anidro

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

Ogni siringa preriempita da 0,416 ml contiene 1,72-2,05 mg di sodio.

Ogni siringa preriempita da 0,574 ml contiene 2,39-2,85 mg di sodio.

Ogni siringa preriempita da 0,810 ml contiene 3,37-4,01 mg di sodio.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione iniettabile in siringa preriempita per uso sottocutaneo

Zilucoplan è un peptide macrociclico sintetico composto da 15 amminoacidi.

Un millilitro contiene 40 mg di zilucoplan.

Ogni siringa preriempita da 0,416 ml contiene zilucoplan sodico equivalente a 16,6 mg di zilucoplan.

Ogni siringa preriempita da 0,574 ml contiene zilucoplan sodico equivalente a 23 mg di zilucoplan.

Ogni siringa preriempita da 0,810 ml contiene zilucoplan sodico equivalente a 32,4 mg di zilucoplan.

Aspetto

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente e incolore, priva di particelle visibili. Il pH della soluzione è di circa 7,0.

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Zilbrysq è indicato come terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento della miastenia gravis generalizzata (gMG) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR).

Posologia/Impiego

Zilbrysq deve essere usato sotto la guida e la supervisione di operatori sanitari con esperienza nella gestione di pazienti con disturbi neuromuscolari.

Prima di iniziare la terapia, i pazienti devono essere vaccinati contro *Neisseria meningitidis*. Se il trattamento con Zilbrysq deve iniziare meno di 2 settimane dopo una vaccinazione anti-infezione meningococcica, il paziente deve ricevere un adeguato trattamento antibiotico profilattico fino a 2 settimane dopo la prima dose di vaccinazione (cfr. i capitoli «Controindicazioni» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Posologia abituale

La dose raccomandata deve essere somministrata come iniezione sottocutanea una volta al giorno e deve essere somministrata all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

Tabella 1. Dose giornaliera totale per peso corporeo

Peso corporeo del paziente	Dose*	Numero di siringhe preriempite (per colore)
<56 kg	16,6 mg	1 siringa preriempita (rosso rubino)
da 56 a <77 kg	23 mg	1 siringa preriempita (arancione)
≥77 kg	32,4 mg	1 siringa preriempita (blu scuro)

* La dose raccomandata corrisponde a circa 0,3 mg/kg

Zilucoplan non è stato studiato in pazienti con gMG di classe V della Fondazione americana per la miastenia gravis (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA).

Relativamente ai pazienti con peso inferiore a 43 kg o superiore a 150 kg, l'esperienza è limitata.

Dose dimenticata

Se una dose di Zilbrysq viene saltata, deve essere somministrata lo stesso giorno; quindi, la somministrazione normale deve essere continuata il giorno successivo. Non somministrare più di una dose al giorno.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Non vi sono dati disponibili riguardo ai pazienti con insufficienza epatica grave (cfr. il capitolo «Farmacocinetica»).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. Non vi sono dati disponibili riguardo ai pazienti che necessitano di dialisi (cfr. il capitolo «*Farmacocinetica*»).

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun adeguamento della dose nei pazienti anziani (cfr. il capitolo «*Farmacocinetica*»).

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Zilbrysq nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Zilbrysq è somministrato mediante iniezione sottocutanea.

I siti di iniezione idonei includono la parte anteriore delle cosce, l'addome e la zona posteriore della parte superiore delle braccia (cfr. il capitolo «*Farmacocinetica*» del presente documento e le «*Istruzioni per l'uso*» dell'informazione destinata ai pazienti).

I siti di iniezione devono essere alternati ogni giorno e le iniezioni non devono essere somministrate in aree dove la pelle è sensibile, eritematosa, livida o ispessita o dove presenta cicatrici o smagliature.

La somministrazione deve essere effettuata da una persona che abbia ricevuto un'adeguata formazione sul metodo di iniezione e che segua le istruzioni dettagliate fornite nelle «*Istruzioni per l'uso*» riportate nell'informazione destinata ai pazienti.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati nel capitolo «*Composizione*».

Pazienti non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis* (cfr. il capitolo «*Avvertenze e misure precauzionali*»).

Pazienti con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta.

Avvertenze e misure precauzionali

Infezioni da Neisseria

Infezione meningococcica

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di Zilbrysq può aumentare la suscettibilità del paziente alle infezioni da *Neisseria meningitidis*. Come misura precauzionale, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro le infezioni meningococciche almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Zilbrysq.

Se il trattamento con Zilbrysq deve iniziare meno di 2 settimane dopo una vaccinazione anti-infezione meningococcica, il paziente deve ricevere un adeguato trattamento antibiotico profilattico fino a 2 settimane dopo la prima dose di vaccinazione. I vaccini anti-meningococcici riducono, ma non eliminano completamente, il rischio di infezioni meningococciche.

I vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W e, ove disponibile, il sierogruppo B, sono raccomandati per prevenire i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni. La vaccinazione e il trattamento antibiotico profilattico devono avvenire secondo l'attuale piano di vaccinazione svizzero.

Durante il trattamento con Zilbrysq, i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione meningococcica e valutati immediatamente se si sospetta un'infezione. In caso di sospetta infezione meningococcica, devono essere adottate misure appropriate, come la terapia antibiotica e l'interruzione del trattamento con Zilbrysq, fino a quando l'infezione meningococcica non possa essere esclusa. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente a un medico se si manifestano segni o sintomi di infezioni meningococciche.

I medici prescrittori devono avere familiarità con i materiali educazionali per la gestione delle infezioni meningococciche e fornire una scheda per il paziente («Scheda di allerta per il paziente») e una guida («Guida per il paziente/caregiver»).

Altre infezioni da Neisseria

Oltre a *Neisseria meningitidis*, i pazienti trattati con Zilbrysq possono anche essere suscettibili alle infezioni con altre specie di *Neisseria*, come le infezioni gonococciche. I pazienti devono essere informati sull'importanza della prevenzione e del trattamento della gonorrea.

Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con zilucoplan, si raccomanda che i pazienti inizino le immunizzazioni secondo le attuali linee guida sull'immunizzazione.

Contenuto di sodio

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è essenzialmente «senza sodio».

Interazioni

Sulla base dei risultati dei test in vitro, non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti tra zilucoplan e gli inibitori o induttori dei principali enzimi CYP e i trasportatori comuni.

Il potenziale di inibizione degli enzimi CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A e 4F2) e UGT (1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15) o dei trasportatori (P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MRP3, MATE1, E2-K, Ntcp, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 e OAT1PB3) da parte di zilucoplan è stato analizzato in vitro. Inoltre, è stato esaminato il potenziale di induzione di CYP per CYP1A2, 2B6 e CYP3A4 mediante zilucoplan.

Zilucoplan inibisce MRP3 *in vitro* a concentrazioni terapeutiche; la rilevanza clinica di tale inibizione non è nota.

Sulla base del potenziale effetto inibitorio di zilucoplan sulla citotossicità dipendente dal complemento di rituximab, zilucoplan può ridurre gli effetti farmacodinamici attesi di rituximab.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati disponibili riguardo all'uso di zilucoplan in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato un leggero aumento della mortalità fetale rispetto ai dati di controllo storici, ma nessun effetto sulla nascita, sullo sviluppo postnatale del neonato o sulla mortalità post-natale (cfr. il capitolo «*Dati preclinici*»).

L'uso di zilucoplan non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non adottano metodi di contraccezione, e deve essere preso in considerazione solo se i benefici clinici superano i rischi.

Allattamento

Non è noto se zilucoplan sia escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione orale da parte dei neonati/lattanti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con zilucoplan tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di zilucoplan sulla fertilità umana non è stato valutato. In alcuni studi di fertilità e tossicità a dose ripetuta su primati non umani sono stati osservati risultati di incerta rilevanza clinica negli organi riproduttivi maschili e femminili (cfr. il capitolo «*Dati preclinici*»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Zilbrysq non altera o altera in modo trascurabile la capacità di condurre veicoli o di utilizzare macchine.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici controllati con placebo sulla gMG sono stati trattati complessivamente 115 pazienti con zilucoplan; ciò corrisponde a 26,4 anni-paziente di esposizione. Gli effetti indesiderati segnalati con maggiore frequenza sono stati reazioni in sede di iniezione e infezioni delle vie respiratorie superiori.

Elenco degli effetti indesiderati

La Tabella 2 presenta gli effetti collaterali di zilucoplan secondo la seguente classificazione della frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), rara (≥1/10000, <1/1000), molto rara (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La frequenza degli effetti indesiderati riportati nella Tabella 2 è basata sui dati degli studi controllati con placebo aggregati (n=115) sulla gMG, ad eccezione della morfea che è stata segnalata solo in studi di estensione a lungo termine in aperto (n=213) sulla gMG.

Tabella 2. Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Infezioni e infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori (13,0%)
Patologie gastrointestinali	Comune	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Morfea ^a
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni in sede di iniezione (25,2%)
Esami diagnostici	Comune	Aumento della lipasi
	Comune	Aumento dell'amilasi
	Non comune	Aumento degli eosinofili nel sangue

^aLa morfea è stata segnalata solo in studi clinici a lungo termine in aperto. La durata massima dell'esposizione a zilucoplan durante gli studi clinici a lungo termine è stata superiore a 4 anni.

Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni più comuni sono state lividi nel sito di iniezione, dolore, nodulo, prurito ed ematoma. Tutti i casi erano di gravità lieve o moderata e meno del 3% delle reazioni ha portato all'interruzione del trattamento. Negli studi aggregati controllati con placebo sono state segnalate reazioni in sede di iniezione nel 25,2% dei pazienti trattati con zilucoplan e nel 15,5% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni delle vie respiratorie superiori

Le infezioni più comuni sono state rinofaringiti, infezioni delle vie respiratorie superiori e sinusite. Più del 95% dei casi era di gravità lieve o moderata e non ha portato all'interruzione del trattamento. Negli studi aggregati controllati con placebo sono state segnalate infezioni delle vie respiratorie superiori nel 13,0% dei pazienti trattati con zilucoplan e nel 7,8% dei pazienti trattati con placebo.

Aumento degli enzimi pancreatici

Sono stati osservati casi di aumento della lipasi (5,2%) e/o dell'amilasi (6,1%). Questi aumenti sono stati transitori e raramente hanno portato all'interruzione del trattamento. La maggior parte si è verificata entro 2 mesi dall'inizio del trattamento con zilucoplan e si è normalizzata entro 2 mesi.

Aumento degli eosinofili nel sangue

Sono stati osservati aumenti degli eosinofili nel sangue. Questi sono stati transitori, non hanno portato all'interruzione del trattamento e non erano associati a disfunzioni degli organi clinicamente rilevanti.

Morfea

Casi di morfea sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine durante lo studio di estensione in aperto. La maggior parte dei casi ha presentato un tempo di insorgenza superiore a un anno dopo l'inizio del trattamento, è stata di gravità lieve o moderata e non ha portato all'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Come per tutti i peptidi terapeutici, anche per zilucoplan esiste la possibilità di immunogenicità. L'individuazione della formazione di anticorpi anti-farmaco dipende in larga misura dalla sensibilità e dalla specificità del saggio utilizzato. Inoltre, l'incidenza osservata della presenza di anticorpi anti-farmaco può essere influenzata da diversi fattori quali il metodo di analisi, la manipolazione dei campioni, il momento del campionamento, i farmaci concomitanti e la patologia sottostante. Per questi motivi, un confronto tra l'incidenza di anticorpi anti-zilucoplan e l'incidenza di anticorpi diretti contro altri principi attivi può essere fuorviante.

Nello studio MG0010, i pazienti sono stati esaminati per la positività agli anticorpi anti-farmaco (ADA) e agli anticorpi anti-PEG (polietilenglicole). In totale, 2 pazienti (2,3%) erano positivi agli ADA rispettivamente nel gruppo trattato con zilucoplan (0,3 mg/kg) e nel gruppo trattato con placebo. Un totale di 8

pazienti (9,3%) nel gruppo trattato con zilucoplan (0,3 mg/kg) e 6 pazienti (6,8%) nel gruppo trattato con placebo è risultato positivo agli anticorpi anti-PEG. I titoli anticorpali erano bassi e non vi era alcuna indicazione di un legame tra lo stato di positività agli ADA o lo stato di positività agli anticorpi anti-PEG e l'incidenza degli effetti indesiderati.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

In uno studio su volontari sani in cui 32 partecipanti sono stati esposti a dosi sovraterapeutiche di 0,6 mg/kg, somministrate per via sottocutanea per un massimo di 7 giorni, i dati di sicurezza erano coerenti con il profilo di sicurezza della dose raccomandata.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per eventuali reazioni avverse e di istituire immediatamente adeguate misure di supporto.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

L04AJ06

Meccanismo d'azione

Zilucoplan inibisce gli effetti della proteina C5 del complemento attraverso un duplice meccanismo d'azione. Si lega in modo specifico a C5, inibendo così la sua scissione in C5a e C5b da parte della C5 convertasi, il che determina una sottoregolazione dell'assemblaggio e dell'attività citolitica del complesso di attacco alla membrana (MAC). Inoltre, legandosi alla frazione C5b di C5, zilucoplan ostacola stericamente il legame di C5b a C6, impedendo il successivo assemblaggio e l'attività del MAC, qualora si formi un qualsiasi C5b.

Farmacodinamica

L'effetto farmacodinamico di zilucoplan è stato analizzato attraverso la capacità di inibire la lisi *ex vivo* degli eritrociti di pecora (sRBC) indotta dal complemento.

I dati degli studi di fase II e fase III dimostrano un'inibizione rapida, completa (>95%) e sostenuta del complemento con zilucoplan quando somministrato secondo la Tabella 1.

Efficacia clinica

La sicurezza e l'efficacia di zilucoplan sono state valutate in uno studio di 12 settimane, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, MG0010 (RAISE) e nello studio di estensione in aperto MG0011 (RAISE-XT).

MG0010

Sono stati arruolati in totale 174 pazienti di almeno 18 anni di età, che presentavano miastenia gravis generalizzata positiva agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, di classe II-IV della MGFA (da lieve a grave), con un punteggio ≥6 relativo alle attività della vita quotidiana nella miastenia gravis generalizzata (MG-ADL) e un punteggio quantitativo ≥12 relativo alla miastenia gravis (punteggio QMG) (cfr. la Tabella 3).

I pazienti sono stati trattati una volta al giorno con zilucoplan (somministrato secondo la Tabella 1) o placebo. Era consentita una terapia standard di cura (SOC) stabile.

L'endpoint primario era la variazione dal basale alla settimana 12 nel punteggio totale MG-ADL. I principali endpoint secondari erano la variazione dal basale alla settimana 12 nel punteggio totale QMG, nel punteggio totale composito della miastenia gravis (MGC) e nel punteggio totale della qualità della vita nella MG (MG-QoL15r).

Tabella 3. Caratteristiche demografiche e patologiche al basale dei pazienti arruolati nello studio MG0010

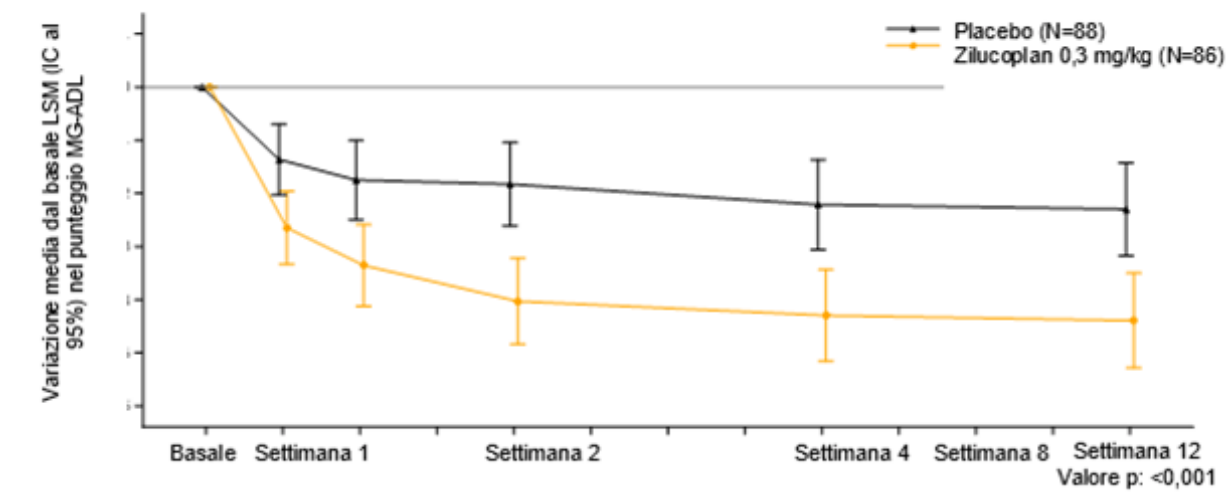
	<i>Zilucoplan (n=86)</i>	<i>Placebo (n=88)</i>
Età media, anni (DS)	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Età media all'insorgenza, anni (DS)	43,5 (17,4)	44,0 (18,7)
Sesso, maschile, n (%)	34 (39,5)	41 (46,6)
Punteggio MG-ADL medio al basale (DS)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)
Punteggio QMG medio al basale (DS)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)
Punteggio MGC medio al basale (DS)	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)
Punteggio MG-QoL 15r medio al basale (DS)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Refrattari al trattamento, sì, n (%)	44 (51,2)	44 (50,0)
Durata media della malattia, anni (DS)	9,3 (9,5)	9,0 (10,4)

La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un trattamento al basale che includeva parasimpaticomimetici (84,5%), corticosteroidi sistemici (63,2%) e immunosoppressori (51,1%).

L'effetto del trattamento nel gruppo trattato con zilucoplan per tutti e 4 gli endpoint è iniziato rapidamente alla settimana 1, è ulteriormente aumentato fino alla settimana 4 ed è stato mantenuto fino alla settimana 12.

Alla settimana 12, è stato osservato un miglioramento significativo da un punto di vista clinico e in misura elevata da un punto di vista statistico nel punteggio totale MG-ADL (Figura 1) e nel punteggio totale QMG per zilucoplan rispetto al placebo.

Figura 1. Variazione dal basale nel punteggio totale MG-ADL



Analisi basata sul modello MMRM ANCOVA

Variazione clinicamente significativa = variazione di 2 punti nel punteggio MG-ADL

La Tabella 4 presenta la variazione dal basale alla settimana 12 nei punteggi totali per MG-ADL, QMG, MGC e MG-QoL15r.

Tabella 4. Variazione dal basale alla settimana 12 nei punteggi totali per MG-ADL, QMG, MGC e MG-QoL15r

Endpoint: variazione dal basale nel punteggio totale alla settimana 12: media LS (IC al 95%)	Zilucoplan (n=86)	Placebo (n=88)	Variazione di zilucoplan nella differenza media LS rispetto al placebo (IC al 95%)	Valore p*
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

*Analisi basata sul modello MMRM ANCOVA

Alla settimana 12, la percentuale cumulativa di pazienti che necessitavano di terapia di soccorso (immunoglobuline G per via endovenosa o plasmateresi) nel gruppo trattato con zilucoplan era inferiore (5%) a quella del gruppo trattato con placebo (12%).

MG0011

Duecento pazienti che hanno completato lo studio di fase II (MG0009) o lo studio di fase III (MG0010) controllati con placebo hanno proseguito nello studio di estensione in aperto MG0011, in cui tutti i pazienti hanno ricevuto zilucoplan (somministrato secondo la Tabella 1). L'obiettivo primario era ottenere informazioni sulla sicurezza a lungo termine, quello secondario era la variazione degli endpoint di efficacia rispetto al basale nei punteggi MG-ADL, QMG, MGC e MG-QoL15r alla settimana 12 della fase di estensione in aperto (corrispondente alla settimana 24 della partecipazione totale allo studio).

Figura 2. Variazione media dal basale dello studio in doppio cieco alla settimana 60 per il punteggio MG-ADL totale

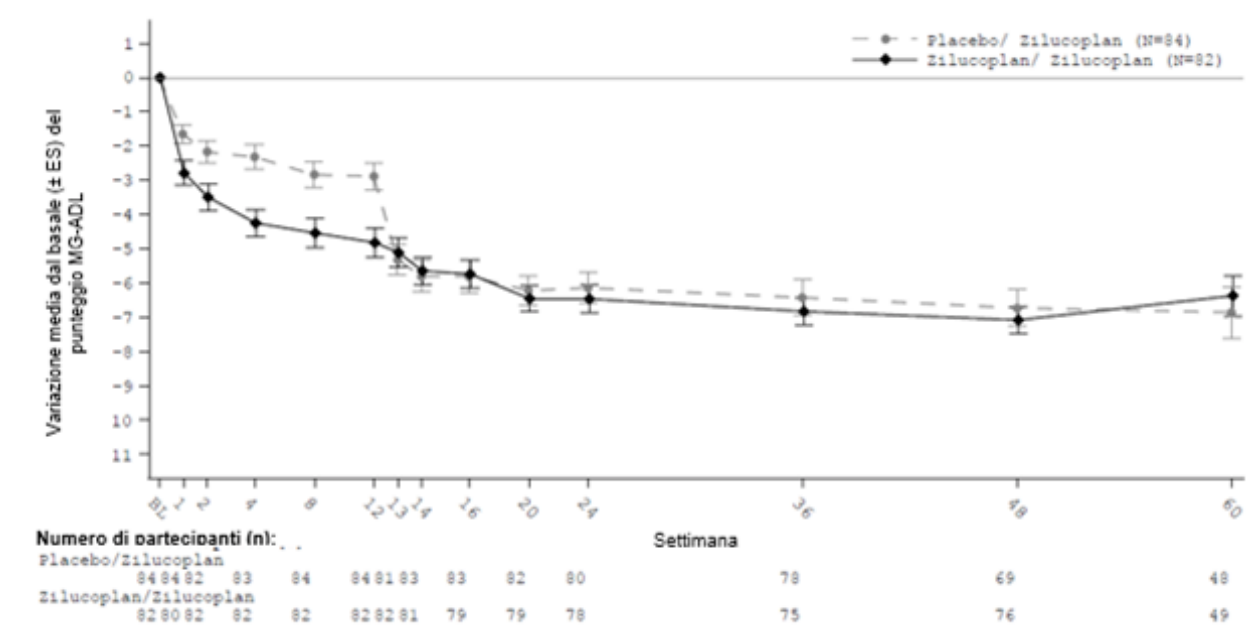


Tabella 5. Variazione media dal basale dello studio in doppio cieco (MG0010) alla settimana 24 (settimana 12 nello studio MG0011) e alla settimana 60 (settimana 48 nello studio MG0011) nei punteggi totali di MG-ADL, QMG, MGC e MG-QoL15r

Endpoint: variazione dal basale nel punteggio totale alla settimana 24 e alla settimana 60: media LS (IC al 95%)	Zilucoplan (n=82)	Placebo / zilucoplan (n=84)
--	-------------------	-----------------------------

MG-ADL		
Settimana 24	-5,46 (0,59)	-5,20 (0,52)
Settimana 60	-5,16 (0,61)	-4,37 (0,54)
QMG		
Settimana 24	-7,10 (0,80)	-7,19 (0,69)
Settimana 60	-6,44 (0,83)	-6,15 (0,71)
MGC		
Settimana 24	-10,37 (1,15)	-11,12 (1,00)
Settimana 60	-8,89 (1,20)	-9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
Settimana 24	-8,09 (0,96)	-7,96 (0,89)
Settimana 60	-7,22 (0,99)	-6,09 (0,91)

Analisi basata su un modello MMRM ANCOVA dove la terapia di soccorso e l'interruzione sono imputate come fallimento del trattamento; al decesso è imputato il peggior punteggio possibile (ad es. 24 per MG-ADL).

ES = errore standard

Farmacocinetica

Le proprietà farmacocinetiche di zilucoplan e dei principali metaboliti circolanti (RA102758 e RA103488) sono state esaminate in soggetti adulti sani e in pazienti con gMG.

Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea singola e multipla giornaliera della dose raccomandata di zilucoplan (Tabella 1) in soggetti sani, zilucoplan ha raggiunto il picco di concentrazione plasmatica generalmente tra 3 e 6 ore post-dose.

Nello studio MG0010 in pazienti con gMG, dopo somministrazione sottocutanea ripetuta giornaliera della dose raccomandata di zilucoplan, le concentrazioni plasmatiche di zilucoplan erano coerenti con le concentrazioni minime allo stato stazionario raggiunte entro la settimana 4 e mantenute fino alla settimana 12.

Le esposizioni dopo somministrazione sottocutanea di singole dosi di zilucoplan nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio erano comparabili.

Distribuzione

Zilucoplan e i suoi due metaboliti principali sono altamente legati alle proteine plasmatiche (>99%). Il volume medio di distribuzione per zilucoplan (Vc/F) determinato utilizzando un'analisi farmacocinetica di popolazione è di 3,51 l.

Zilucoplan non è un substrato per i comuni trasportatori di farmaci (P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3).

Metabolismo

Zilucoplan non è un substrato dei principali enzimi CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A). Nel plasma sono stati rilevati 2 metaboliti, RA103488 e RA102758. La formazione di RA103488 è principalmente dovuta al citocromo CYP450 4F2. RA103488 presenta un'attività farmacologica simile a zilucoplan ma è presente a una concentrazione molto inferiore rispetto a zilucoplan. Il contributo di RA103488 all'attività farmacologica è basso. RA102758 è farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

Si prevede che zilucoplan, in quanto peptide, si degradi in piccoli peptidi e amminoacidi attraverso le vie cataboliche. L'emivita di eliminazione terminale plasmatica media era di circa 172 ore (7-8 giorni). L'emivita era di 220 ore e 96 ore rispettivamente per il metabolita attivo (RA103488) e il metabolita inattivo maggiore (RA102758). L'escrezione di zilucoplan e dei suoi metaboliti misurata sia nelle urine che nelle feci era trascurabile.

Linearità/non linearità

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione (in dosi da 0,05 a 0,6 mg/kg), la farmacocinetica di zilucoplan è caratterizzata da una disposizione del farmaco dipendente dal target con un aumento dell'esposizione inferiore a quello proporzionale alla dose all'aumentare delle dosi e dopo dosi multiple rispetto alla dose singola.

Anticorpi

L'incidenza di anticorpi anti-farmaco (ADA) e anticorpi anti-PEG nello studio di fase III in pazienti con gMG era paragonabile tra il gruppo di trattamento con zilucoplan e il gruppo di trattamento con placebo (cfr. il capitolo «Effetti indesiderati»).

Lo stato degli anticorpi ADA e anti-PEG dei pazienti trattati con zilucoplan non ha influito sulle concentrazioni di zilucoplan.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Disturbi della funzionalità epatica

Gli effetti dell'insufficienza epatica moderata sulla farmacocinetica di zilucoplan e dei suoi metaboliti sono stati studiati in uno studio di fase I in aperto, in cui una singola dose di 0,3 mg/kg di zilucoplan è stata somministrata a soggetti sani e a soggetti con insufficienza epatica moderata.

L'esposizione sistemica a zilucoplan è risultata inferiore del 24% nei soggetti con funzionalità epatica moderatamente compromessa rispetto ai soggetti sani, in linea con una maggiore esposizione sistemica e di picco di entrambi i metaboliti nei soggetti con insufficienza epatica rispetto ai soggetti sani. L'esposizione di picco di zilucoplan e l'emivita terminale erano paragonabili tra entrambi i gruppi. Un'ulteriore analisi farmacodinamica non ha identificato differenze significative nei livelli del complemento o nell'inibizione dell'attività del complemento tra entrambi i gruppi. Sulla base di questi risultati, non sono richieste modifiche del dosaggio per i pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata.

Disturbi della funzionalità renale

L'effetto dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica di zilucoplan e dei suoi metaboliti è stato studiato in uno studio di fase I in aperto, in cui una singola dose di 0,3 mg/kg di zilucoplan è stata somministrata a soggetti sani e a soggetti con insufficienza renale grave.

Sulla base dei risultati farmacocinetici, non sono richieste modifiche del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

Pazienti anziani

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha influenzato la farmacocinetica di zilucoplan. Non sono richieste modifiche del dosaggio.

Etnia

In uno studio clinico di fase I condotto su soggetti caucasici e giapponesi sani, il profilo farmacocinetico di zilucoplan e dei suoi due metaboliti principali è stato confrontato dopo una dose singola di 0,3 mg/kg e dopo somministrazioni multiple di 0,3 mg/kg per 14 giorni. I risultati erano generalmente simili tra i due gruppi.

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che non vi sono differenze tra le diverse categorie etniche (nera/afroamericana, asiatica/giapponese e caucasica). Non sono richieste modifiche del dosaggio.

Sesso

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione non è stata osservata alcuna differenza nella farmacocinetica tra i sessi. Non sono richieste modifiche del dosaggio.

Peso corporeo

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il peso corporeo influenza significativamente la farmacocinetica di zilucoplan. Il dosaggio di zilucoplan si basa sulle categorie di peso corporeo (cfr. il capitolo «Posologia/impiego»). Non sono richieste ulteriori modifiche del dosaggio.

Dati preclinici

Tossicità per somministrazione ripetuta

Negli studi di tossicità per somministrazione ripetuta condotti su primati non umani sono stati osservati degenerazione/iperplasia vescicolare delle cellule epiteliali e infiltrati di cellule mononucleate in vari tessuti a esposizioni clinicamente rilevanti. Nel pancreas, questo a volte si è manifestato come degenerazione delle cellule acinose pancreatiche, alcune con fibrosi e degenerazione/rigenerazione duttale, ed è stata accompagnata da un aumento delle concentrazioni plasmatiche di amilasi e lipasi. I risultati nei primati non umani sono di incerta rilevanza clinica e alcuni sono probabilmente correlati a infezioni secondarie all'effetto farmacologico di zilucoplan, ma non possono essere esclusi altri meccanismi.

Genotossicità

Zilucoplan ha evidenziato risultati negativi nel test di mutagenicità in vitro (test di Ames) e nel test di aberrazione cromosomica *in vitro*, nonché nel test del micronucleo *in vivo* su cellule di midollo osseo nei ratti.

Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con zilucoplan.

Tossicità per la riproduzione

In uno studio sulla fertilità condotto su scimmie maschi, è stata osservata una degenerazione/deplezione da minima a lieve della linea germinale a esposizioni clinicamente rilevanti, ma la gravità non è aumentata con la dose. Non è stato osservato alcun impatto sulla spermatogenesi. Negli organi riproduttivi femminili (vagina, cervice, utero) sono stati osservati infiltrati di cellule mononucleate con degenerazione epiteliale e metaplasia squamosa della cervice.

La somministrazione sottocutanea di zilucoplan (0, 1, 2 o 4 mg/kg/die) a scimmie gravide durante tutto il periodo di gestazione ha determinato un lieve aumento della mortalità fetale a tutte le dosi, senza tossicità materna. La dose minima testata è stata associata a un'esposizione materna (AUC) equivalente a quella nell'uomo alla dose massima raccomandata di 32,4 mg/die. Non sono stati osservati effetti sulla nascita, sullo sviluppo postnatale del neonato e sulla mortalità post-natale nei primati non umani.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Non applicabile.

Stabilità

36 mesi

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Non congelare.

Conservare la siringa preriempita nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

I pazienti possono conservare la siringa preriempita di Zilbrysq a temperatura ambiente al riparo dalla luce nella confezione originale fino a 30°C per un singolo periodo non superiore a 3 mesi. Una volta che Zilbrysq è stato conservato a temperatura ambiente, non deve essere riposto in frigorifero e deve essere smaltito se non usato entro 3 mesi o entro la data di scadenza, a seconda di quale evento si verifichi prima.

Numero dell'omologazione

69066 (Swissmedic)

Confezioni

ZILBRYSQ 16,6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (A)

0,416 ml di soluzione iniettabile in siringa preriempita con stantuffo rosso rubino

7 siringhe preriempite

ZILBRYSQ 23 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (A)

0,574 ml di soluzione iniettabile in siringa preriempita con stantuffo arancione

7 siringhe preriempite
ZILBRYSQ 32,4 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita (A)
0,810 ml di soluzione iniettabile in siringa preriempita con stantuffo blu scuro
7 siringhe preriempite

Titolare dell'omologazione

UCB-Pharma AG

Stato dell'informazione

Giugno 2024