▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zilbrysq® 16,6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Zilbrysq® 23 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Zilbrysq® 32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zilbrysq 16,6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält Zilucoplan-Natrium entsprechend 16,6 mg Zilucoplan in 0,416 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq 23 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält Zilucoplan-Natrium entsprechend 23 mg Zilucoplan in 0,574 ml (40 mg/ml).

Zilbrysq 32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält Zilucoplan-Natrium entsprechend 32,4 mg Zilucoplan in 0,810 ml (40 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos, frei von sichtbaren Partikeln. Der pH-Wert und die Osmolalität der Lösung betragen ungefähr 7,0 bzw. 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zilbrysq ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen, das Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat.

Vor Therapiebeginn müssen die Patienten gegen *Neisseria meningitidis* geimpft werden. Patienten, die weniger als zwei Wochen nach Erhalt eines Meningokokken-Impfstoffs mit der Behandlung mit Zilbrysq beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist als subkutane Injektion einmal täglich und jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit zu verabreichen.

Siehe Tabelle 1

Zilucoplan wurde bei Patienten mit gMG der MGFA-Klasse V (Myasthenia Gravis Foundation of America Klasse V) nicht untersucht.

Versäumte Dosis

Wurde eine Dosis ausgelassen, soll sie noch am selben Tag nachgeholt werden. Am nächsten Tag ist zum normalen Dosierungsschema zurückzukehren. Es darf nicht mehr als eine Dosis pro Tag verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Erfahrung mit Zilucoplan aus klinischen Studien ist bei älteren Patienten begrenzt.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Kreatinin-Clearance ≥ 15 ml/min). Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 9 oder niedriger) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilbrysq bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilbrysq bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion angewendet.

Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel, der Bauch und die Rückseite der Oberarme.

Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen verabreicht werden, in denen die Haut empfindlich, erythematös, blutunterlaufen oder verhärtet ist oder in denen die Haut Narben oder Dehnungsstreifen aufweist.

Zilbrysq ist für die Selbstinjektion durch den Patienten und/oder eine andere Person, die in der Verabreichung subkutaner Injektionen angemessen geschult wurde, vorgesehen. Die detaillierten Anweisungen in der Anleitung zur Anwendung am Ende der Packungsbeilage sind zu befolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die derzeit nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria meningitidis*-Infektion.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neisseria-Infektionen

Meningokokken-Infektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Zilucoplan die Anfälligkeit des Patienten für Infektionen mit *Neisseria meningitidis* erhöhen. Aus Vorsichtsgründen müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn gegen Meningokokken-Infektionen geimpft werden.

Patienten, die weniger als zwei Wochen nach Erhalt eines Meningokokken-Impfstoffs mit der Behandlung mit Zilbrysq beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Meningokokken-Impfstoffe reduzieren das Risiko von Meningokokken-Infektionen, schließen sie aber nicht vollständig aus.
Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W und, sofern verfügbar, gegen Serogruppe B werden zur Prävention der häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen empfohlen. Die Impfung und die prophylaktische Antibiotikabehandlung sollten gemäß den aktuellen relevanten Leitlinien erfolgen.

Während der Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Infektion überwacht und bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Meningokokken-Infektion sind geeignete Maßnahmen wie die Behandlung mit Antibiotika und das Absetzen der Behandlung zu ergreifen, bis eine Meningokokken-Infektion ausgeschlossen werden kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von Meningokokken-Infektionen auftreten.

Die verordnenden Ärzte sollten mit den Schulungsmaterialien zur Behandlung von Meningokokken-Infektionen vertraut sein und den mit Zilucoplan behandelten Patienten eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung und einen Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung stellen.

Andere Neisseria-Infektionen

Zusätzlich zu *Neisseria meningitidis* können Patienten, die mit Zilucoplan behandelt werden, auch anfällig für Infektionen mit anderen Neisseria-Arten sein, wie z. B. Go-

Tabelle 1: Tägliche Gesamtdosis nach Körpergewichtsbereich

Körpergewicht	Dosis*	Anzahl der Fertigspritzen nach Farbe der Kolbenstange
< 56 kg	16,6 mg	1 (rubinrot)
≥ 56 bis < 77 kg	23 mg	1 (orangefarbig)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (dunkelblau)

* *Die empfohlene Dosis entspricht etwa 0,3 mg/kg.*

nokokken-Infektionen. Die Patienten sollten über die Bedeutung der Vorbeugung und Behandlung von Gonorrhö informiert werden.

Immunisierung

Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Beginn der Zilucoplan-Therapie Immunisierungen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen unterziehen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen von *In-vitro*-Tests werden arzneimittelmetabolisierende Enzyme (CYP und UGT) und gängige Transporter durch Zilucoplan nicht auf klinisch relevante Weise inhibiert oder induziert.

Auf der Grundlage seiner möglichen Hemmung einer Komplement-abhängigen Zytotoxizität von Rituximab kann Zilucoplan die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zilucoplan bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Behandlung von Schwangeren mit Zilbrysq sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zilucoplan in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme durch das Neugeborene/Kind systemisch resorbiert wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Zilucoplan zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Zilucoplan auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. In einigen Studien zur Fertilität und Toxizität bei wiederholter Gabe an nicht-humane Primaten wurden an den männlichen und weiblichen Reproduktionsorganen Befunde unklarer klinischer Bedeutung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zilbrysq hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Bluterguss an der Injektionsstelle [13,9 %] und Schmerzen an der Injektionsstelle [7,0 %]) und Infektionen der oberen Atemwege (Nasopharyngitis [5,2 %], Infektion der oberen Atemwege [3,5 %] und Sinusitis [3,5 %]).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen aus den gepoolten placebokontrollierten Studien (n = 115) und den offenen Verlängerungsstudien (n = 213) zu gMG zusammen mit einer Klassifikation der Häufigkeit bei den mit Zilucoplan behandelten Patienten unter Verwendung der folgenden Konvention: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Die häufigsten Reaktionen waren Blutergüsse an der Injektionsstelle, Schmerzen, Knötchen, Pruritus und Hämatome. Alle Fälle waren leicht oder mittelschwer und weniger als 3 % der Reaktionen führten zum Abbruch der Behandlung.

Infektionen der oberen Atemwege

Die häufigsten Infektionen waren Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Mehr als 95 % der Fälle waren leicht oder mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. In gepoolten placebokontrollierten Studien wurden Infektionen der oberen Atemwege bei 13,0 % der mit Zilucoplan behandelten Patienten und bei 7,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Erhöhte Pankreasenzyme

Es wurden Fälle von erhöhter Lipase (5,2 %) und/oder Amylase (6,1 %) beobachtet. Diese Erhöhungen waren vorübergehend und führten selten zum Abbruch der Behandlung. Sie traten mehrheitlich innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Zilucoplan auf und normalisierten sich innerhalb von 2 Monaten.

Erhöhte Eosinophile im Blut

Es wurden Erhöhungen der Eosinophilen im Blut beobachtet. Diese waren vorübergehend und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Sie traten mehrheitlich innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Zilucoplan auf und normalisierten sich innerhalb eines Monats.

Morphea

Fälle von Morphea wurden nach Langzeitbehandlung während der offenen Verlängerungsstudie beobachtet. Bei der Mehrzahl der Fälle betrug die Zeit bis zum Auftreten mehr als ein Jahr nach Beginn der Behandlung, sie waren leicht oder mittelschwer und führten nicht zum Behandlungsabbruch.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer Studie mit gesunden Freiwilligen, in der 32 Teilnehmer Dosen des Zweifachen der empfohlenen Dosis (entsprechend etwa 0,6 mg/kg; siehe Tabelle 1), ausgesetzt waren, die bis zu 7 Tage lang subkutan verabreicht wurden, stimmten die Sicherheits-

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Morphea*[a]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle*
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Lipase*
	Häufig	Erhöhte Amylase*
	Gelegentlich	Erhöhte Eosinophile im Blut*

* *Siehe Absatz „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"*

[a] *Morphea wurde nur in offenen klinischen Langzeitstudien berichtet. Die maximale Expositionsdauer gegenüber Zilucoplan während der klinischen Langzeitstudien betrug mehr als 4 Jahre.*

daten mit dem Sicherheitsprofil der empfohlenen Dosis überein.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen, und es sollten umgehend geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren,
ATC-Code: L04AJ06

Wirkmechanismus

Zilucoplan ist ein synthetisches makrozyklisches Peptid mit 15 Aminosäuren, das die Wirkung des Komplementproteins C5 durch einen dualen Wirkmechanismus hemmt. Es bindet spezifisch an C5 und hemmt dadurch dessen Spaltung durch die C5-Konvertase zu C5a und C5b, was zu einer Herunterregulierung der Assemblierung und zytolytischen Aktivität des Membranangriffskomplexes (MAC) führt. Darüber hinaus hindert Zilucoplan durch die Bindung an das C5b-Fragment von C5 sterisch die Bindung von C5b an C6, was die nachfolgende Assemblierung und Aktivität des MAC verhindert, sollte C5b gebildet werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamische Wirkung von Zilucoplan wurde anhand der Fähigkeit analysiert, die *Ex-vivo*-Lyse von Komplement-induzierten Schaf-Erythrozyten (sRBC) zu hemmen.

Daten aus den Phase-II- und Phase-III-Studien zeigen bei einer Dosierung gemäß Tabelle 1 eine schnelle, vollständige (> 95 %) und anhaltende Komplementinhibition mit Zilucoplan.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilucoplan wurden in einer 12-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie MG0010 (RAISE) und der offenen Verlängerungsstudie MG0011 (RAISE-XT) beurteilt.

Studie MG0010 (RAISE)

Insgesamt wurden 174 Patienten eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren, eine Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positive, generalisierte Myasthenia gravis, einen Myasthenia-Gravis-Score von ≥ 6 für Aktivitäten des täglichen Lebens (MG-ADL) und einen quantitativen Myasthenia-Gravis-Score (QMG-Score) von ≥ 12 hatten (siehe Tabelle 3).

Die Patienten wurden einmal täglich entweder mit Zilucoplan (dosiert gemäß Tabelle 1) oder mit Placebo behandelt, wobei 86 bzw. 88 Patienten in jede Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Eine stabile Standardtherapie (SOC) war erlaubt. Die Mehrzahl der Patienten erhielt zu Studienbeginn eine Behandlung für gMG, die Parasympathomimetika (84,5 %), systemische Kortikosteroide (63,2 %) und nicht-steroidale Immunsuppressiva (51,1 %) umfasste.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores von Baseline (change from baseline) bis Woche 12.
Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderungen von Baseline bis Woche 12 im QMG-Gesamtscore, im Myasthenia-Gravis-Composite (MGC)-Gesamtscore und im Gesamtscore der MG-Lebensqualität (MG-QoL15r) (Tabelle 4).
Als klinischer MG-ADL-Responder wurde definiert, wer eine Abnahme von mindestens 3 Punkten aufwies und als QMG-Responder, wer eine Abnahme von mindestens 5 Punkten ohne Rescue-Therapie aufwies.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 4 zeigt die Veränderungen von Baseline in Woche 12 bei den Gesamtscores für MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15r. Die mittleren Baseline-Scores betrugen für MG-ADL 10,9 bzw. 10,3; für QMG 19,4 bzw. 18,7; für MGC 21,6 bzw. 20,1 und für MG-QoL15r 18,9 bzw. 18,6 für die Placebo- und die Zilucoplan-Gruppe.

Siehe Tabelle 4

Der Behandlungseffekt in der Zilucoplan-Gruppe für alle 4 Endpunkte begann schnell in Woche 1, stieg bis Woche 4 weiter an und blieb bis Woche 12 erhalten.

In Woche 12 wurde eine klinisch bedeutsame und statistisch hochsignifikante Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores (Abbildung 1) und des QMG-Gesamtscores für Zilucoplan gegenüber Placebo beobachtet.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 4

In Woche 12 waren 73,1 % der Patienten in der Zilucoplan-Gruppe MG-ADL-Responder ohne Rescue-Therapie im Vergleich zu 46,1 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Achtundfünfzig Prozent (58,0 %) der Patienten in der Zilucoplan-Gruppe waren klinische QMG-Responder ohne Rescue-Therapie im Vergleich zu 33,0 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0012$).

In Woche 12 war der kumulative Anteil der Patienten, die eine Rescue-Therapie benötigten, 5 % in der Zilucoplan-Gruppe und 11 % in der Placebo-Gruppe. Rescue-Therapie war definiert als intravenöses Immunglobulin G (IVIG) oder Plasmaaustausch (PLEX).

Studie MG0011 (RAISE-XT)

Zweihundert Patienten, die eine placebokontrollierte Phase-II-Studie (MG0009) oder die Phase-III-Studie (MG0010) abgeschlossen hatten, fuhren mit der offenen Verlängerungsstudie MG0011 fort, in der alle Patienten Zilucoplan (entsprechend der Dosierung in Tabelle 1) täglich erhielten. Die primäre Zielsetzung war die langfristige Sicherheit.

Tabelle 3: Demografische und Krankheitsmerkmale von Patienten, die in die Studie MG0010 aufgenommen wurden, bei Baseline

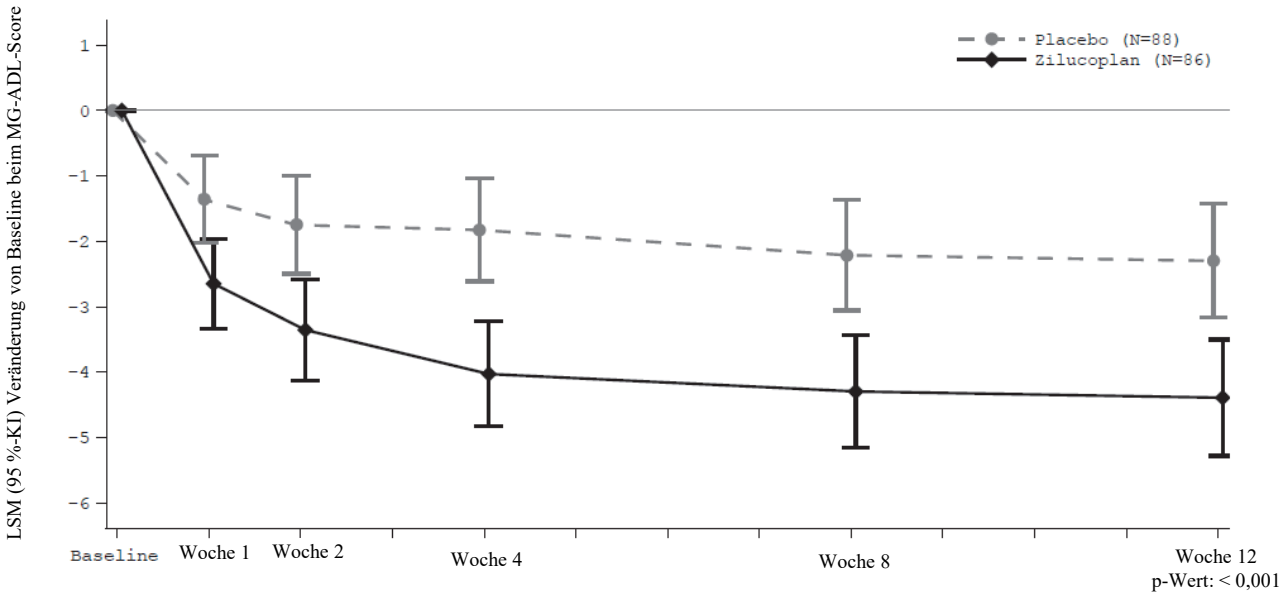
	Zilucoplan (n = 86)	**Placebo (n = 88)**
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	52,6 (14,6)	53,3 (15,7)
Alter bei Krankheitsbeginn, Jahre, Mittelwert (SD)	43,5 (17,4)	44,0 (18,7)
Alter ≥ 65	22 (25,6)	26 (29,5)
Geschlecht, männlich, n (%)	34 (39,5)	41 (46,6)
Baseline-MG-ADL-Score, Mittelwert (SD)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)
Baseline-QMG-Score, Mittelwert (SD)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)
Baseline-MGC-Score, Mittelwert (SD)	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)
Baseline-MG-QoL 15r-Score, Mittelwert (SD)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)
Krankheitsdauer, Jahre, Mittelwert (SD)	9,3 (9,5)	9,0 (10,4)
MGFA-Klasse beim Screening, n (%) Klasse II	22 (25,6)	27 (30,7)
MGFA-Klasse beim Screening, n (%) Klasse III	60 (69,8)	57 (64,8)
MGFA-Klasse beim Screening, n (%) Klasse IV	4 (4,7)	4 (4,5)

Tabelle 4: Veränderungen von Baseline in Woche 12 bei den Gesamtscores für MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15r

Endpunkte: Veränderungen von Baseline-Gesamtscore in Woche 12: LS-Mittelwert (95 %-KI)	**Zilucoplan (n = 86)**	**Placebo (n = 88)**	**Veränderung LS-Mittelwertdifferenz Zilucoplan vs. Placebo (95 %-KI)**	**p-Wert***
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

* *Analyse basierend auf einem MMRM-ANCOVA-Modell*

Abbildung 1: Veränderungen von Baseline beim MG-ADL-Gesamtscore



Analyse basierend auf MMRM-ANCOVA-Modell
Klinisch bedeutsame Veränderung = Veränderung des MG-ADL-Scores um 2 Punkte

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung gegenüber der Baseline der doppelblinden Studie beim MG-ADL-, QMG-, MGC- und MG-QoL15r-Score in Woche 24. Nachfolgend sind die Ergebnisse der früheren MG0010-Teilnehmer dargestellt (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 und Abbildung 2 auf Seite 5

Immunogenität

In MG0010 und MG0011 (RAISE-XT) wurden die Patienten auf Anti-Drug-Antikörper (ADA) und Antikörper gegen Polyethylenglycol (PEG) untersucht.

In beiden Studien waren die Antikörpertiter gering und es gab keine Hinweise auf einen Einfluss auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik sowie keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit.

In MG0010 und MG0011 waren jeweils zwei Patienten (2,4 %) in der Zilucoplan/Zilucoplan-Gruppe und in der Placebo/Zilucoplan-Gruppe positiv für behandlungsinduzierte ADA und PEG-Antikörper. Dreizehn Teilnehmer (16 %) pro Behandlungsarm wurden positiv für behandlungsinduzierte PEG-Antikörper getestet, wobei sie ADA-negativ waren. Zwei Patienten (2,4 %) pro Arm waren PEG-Antikörper-negativ, jedoch gleichzeitig positiv für behandlungsinduzierte ADA.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zilucoplan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Myasthenia gravis gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 5: Mittlere Veränderung gegenüber der Baseline (MG0010) der doppelblinden Studie bei den Gesamtscores für MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15r bis Woche 24 (Woche 12 in MG0011) und Woche 60 (Woche 48 in MG0011)

Endpunkte: Veränderungen von Baseline-Gesamtscore in Woche 24 und Woche 60: LS-Mittelwert (SE)	**Zilucoplan (n = 82)**	**Placebo/Zilucoplan (n = 84)**
MG-ADL		
Woche 24	−5,46 (0,59)	−5,20 (0,52)
Woche 60	−5,16 (0,61)	−4,37 (0,54)
QMG		
Woche 24	−7,10 (0,80)	−7,19 (0,69)
Woche 60	−6,44 (0,83)	−6,15 (0,71)
MGC		
Woche 24	−10,37 (1,15)	−11,12 (1,00)
Woche 60	−8,89 (1,20)	−9,01 (1,04)
MG-QoL15r		
Woche 24	−8,09 (0,96)	−7,96 (0,89)
Woche 60	−7,22 (0,99)	−6,09 (0,91)

Analyse basierend auf einem MMRM-ANCOVA-Modell mit Rescue-Therapie und Absetzen imputiert als Behandlungsversagen. Tod wird mit dem schlechtesten Score (z. B. Score 24 für MG-ADL) imputiert.
SE = Standardfehler

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

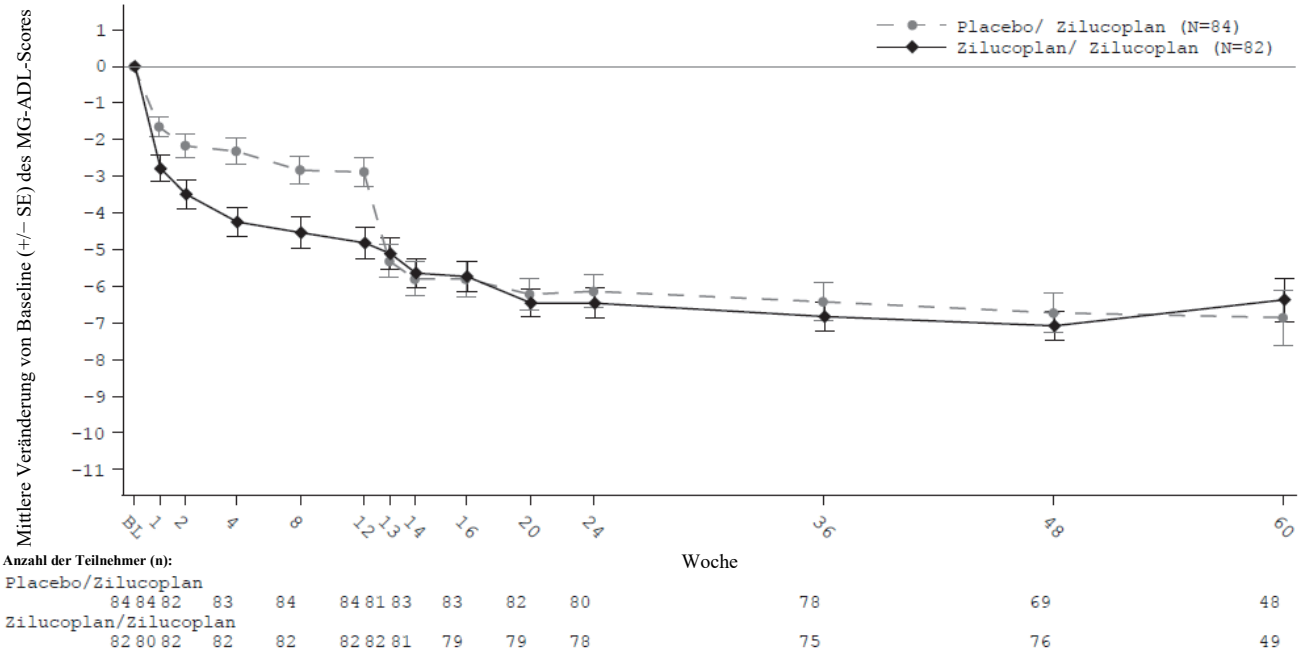
Resorption

Nach einmaliger und mehrfacher täglicher subkutaner Verabreichung von Zilucoplan in der empfohlenen Dosis (siehe Tabelle 1) bei gesunden Studienteilnehmern erreichte Zilucoplan die maximale Plasmakonzentration im Allgemeinen zwischen 3 und 6 Stunden nach der Dosisgabe.
In der Studie MG0010 bei Patienten mit gMG waren nach täglicher wiederholter subkutaner Verabreichung von Zilucoplan in der empfohlenen Dosis (siehe Tabelle 1) die Plasmakonzentrationen von Zilucoplan konsistent, wobei die Steady-State-Talkonzentrationen bis Woche 4 erreicht und bis Woche 12 aufrechterhalten wurden.
Die Expositionen nach subkutaner Verabreichung einzelner Zilucoplan-Dosen in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm waren vergleichbar.

Verteilung

Zilucoplan und die aktiven (RA103488) und die wichtigsten inaktiven (RA102758) zirkulierenden Metaboliten sind stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 %). Das mittlere Verteilungsvolumen für Zilucoplan (Vc/F) unter Verwendung einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt 3,51 l. Zilucoplan ist kein Substrat für gängige Arzneimitteltransporter.

Abbildung 2: Mittlere Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores von der Baseline der doppelblinden Studie bis Woche 60



Biotransformation

Zilucoplan ist kein Substrat wichtiger CYP-Enzyme. Im Plasma wurden 2 Metaboliten, der aktive (RA103488) und der wichtigste inaktive Metabolit (RA102758), nachgewiesen. Die Bildung von RA103488 ist hauptsächlich auf Cytochrom CYP450 4F2 zurückzuführen. RA103488 hat eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie Zilucoplan, ist aber im Vergleich zu Zilucoplan in einer viel geringeren Konzentration vorhanden. Der Beitrag von RA103488 zur pharmakologischen Aktivität ist gering. Außerdem wird erwartet, dass Zilucoplan als Peptid über katabole Wege in kleinere Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Zilucoplan hemmt in therapeutischen Konzentrationen MRP3 *in vitro*; die klinische Bedeutung dieser Inhibition ist nicht bekannt.

Elimination

Es wird erwartet, dass Zilucoplan als Peptid über katabole Wege in kleinere Peptide und Aminosäuren abgebaut wird. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma betrug etwa 172 Stunden (7 – 8 Tage). Die Halbwertszeit betrug 220 Stunden beim aktiven (RA103488) bzw. 96 Stunden beim wichtigsten inaktiven Metaboliten (RA102758). Die Ausscheidung von Zilucoplan und seinen Metaboliten (RA103488 und RA102758), die sowohl im Urin als auch im Stuhl gemessen wurde, war vernachlässigbar. Es wird angenommen, dass der pegylierte Teil von Zilucoplan hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, und der Hauptabbau des Fettsäureteils erfolgt über Betaoxidation zu Acetyl-CoA.

Linearität/Nicht-Linearität

In der populationspharmakokinetischen Analyse (bei Dosen von 0,05 bis 0,6 mg/kg) ist die Pharmakokinetik von Zilucoplan durch eine Target-abhängige Wirkstoffverteilung gekennzeichnet, wobei es bei zunehmenden Dosen zu einem weniger als dosisproportionalen Anstieg der Exposition kommt, auch nach dem Vergleich der Gabe von Mehrfachdosen mit Einzeldosen.

Antikörper

Die Inzidenz von ADA und Anti-PEG-Antikörpern in der Phase-III-Studie bei Patienten mit gMG war in der Zilucoplan-Behandlungsgruppe und der Placebo-Behandlungsgruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 5.1).
Der ADA- und Anti-PEG-Antikörperstatus von mit Zilucoplan behandelten Patienten hatte keinen Einfluss auf die Zilucoplan-Konzentrationen.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht

Die populationspharmakokinetische Analyse von Daten, die in Studien zu gMG gesammelt wurden, zeigte, dass das Körpergewicht die Pharmakokinetik von Zilucoplan signifikant beeinflusst. Die Dosierung von Zilucoplan basiert auf Körpergewichtskategorien (siehe Abschnitt 4.2). Eine weitere Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Zilucoplan. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Die Wirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Zilucoplan und seinen Metaboliten wurde in einer offenen Phase-I-Studie untersucht, in der gesunden Studienteilnehmern und solchen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 15 und < 30 ml/min) eine Einzeldosis Zilucoplan in der empfohlenen Dosis (siehe Tabelle 1) verabreicht wurde.
Die systemische Exposition gegenüber Zilucoplan und dem wichtigsten inaktiven Metaboliten RA102758 unterschied sich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht. Die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten RA103488 war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion etwa 1,5-mal höher.
Basierend auf den pharmakokinetischen Ergebnissen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Die Auswirkungen einer mittelschweren Leberfunktionsstörung (definiert als Child-Pugh-Score zwischen 7 und 9) auf die Pharmakokinetik von Zilucoplan und seinen Metaboliten wurden in einer offenen Phase-I-Studie untersucht, in der gesunden Studienteilnehmern und solchen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine Einzeldosis Zilucoplan in der empfohlenen Dosis (siehe Tabelle 1) verabreicht wurde.
Die systemische Exposition gegenüber Zilucoplan war bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern um 24 % niedriger, was im Einklang mit einer höheren systemischen und Spitzenexposition beider Metaboliten im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern steht. Die maximale Exposition gegenüber Zilucoplan sowie die terminale Halbwertszeit waren in beiden Gruppen vergleichbar. Eine weitere pharmakodynamische Analyse ergab keine bedeutsamen Unterschiede in den Komplementspiegeln oder der Hemmung der Komplementaktivität zwischen beiden Gruppen. Basierend auf diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung erforderlich.

Ethnische Gruppen

In einer klinischen Phase-I-Studie mit gesunden weißen und japanischen Studienteilnehmern wurde das pharmakokinetische Profil von Zilucoplan und seinen beiden Metaboliten (RA102758 und RA103488) nach einer Einzeldosis (siehe Tabelle 1) und

nach mehrfacher Dosierung über 14 Tage verglichen. Die Ergebnisse waren in beiden Gruppen im Allgemeinen ähnlich. Die populationspharmakokinetische Analyse für Zilucoplan zeigte, dass es keine Unterschiede zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen gibt (Schwarze/Afro-Amerikaner, Asiaten/Japaner und Weiße). Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Geschlecht

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde kein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen den Geschlechtern beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei nicht-humanen Primaten traten bei klinisch relevanter Exposition vesikuläre Degeneration/Hyperplasie von Epithelzellen und mononukleäre Zellinfiltrate in verschiedenen Geweben auf. Im Pankreas manifestierte sich dies gelegentlich als Degeneration von Pankreas-Azinuszellen, einige mit Fibrose und duktaler Degeneration/Regeneration, und war begleitet von erhöhten Amylase- und Lipase-Plasmakonzentrationen. An weiblichen Reproduktionsorganen (Vagina, Zervix, Uterus) wurden mononukleäre Zellinfiltrate mit Degeneration des Epithels und Plattenepithelmetaplasie der Zervix uteri beobachtet. In einer Fertilitätsstudie mit männlichen Affen wurde eine minimale bis geringfügige Degeneration/Depletion der Keimbahn bei klinisch relevanter Exposition beobachtet. Jedoch steigerte sich der Schweregrad nicht mit der Dosis. Es ließen sich keine Auswirkungen auf die Spermatogenese feststellen. Die Befunde bei nicht-humanen Primaten sind von unklarer klinischer Relevanz, wobei einige möglicherweise in Verbindung mit Infektionen stehen, die sekundär zur pharmakologischen Wirkung von Zilucoplan sind, andere Mechanismen können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Befunde korrelierten bei nicht-humanen Primaten bei vergleichbaren Dosierungen nicht mit Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung oder Schwangerschaftsergebnisse (Schwangerschaftsverlust, Geburt, Schwangerschaftsergebnis oder postnatale Entwicklung des Kleinkindes).

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Zilucoplan durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Natriummonohydrogenphosphat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Patienten können die Fertigspritze bei Raumtemperatur im Originalumkarton bei bis zu 30 °C für einen einmaligen Zeitraum von maximal 3 Monaten aufbewahren. Nachdem Zilbrysq bei Raumtemperatur gelagert wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank gelegt, sondern muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 3 Monaten bzw. bis zum Verfallsdatum, je nachdem, was zuerst eintritt, verwendet wird.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einer dünnwandigen Nadel der Größe 29G ½", verschlossen mit einem grauen Fluorpolymer-laminierten Brombutylgummi-Stopfen. Die Nadel ist mit einem starren Nadelschutz geschützt, der aus einem thermoplastischen Elastomer-Nadelschutz und einem starren Polypropylen-Schutz besteht.
Jede Fertigspritze ist mit einer Nadelsicherheitsvorrichtung, einer Fingerauflage und einem farbigen Kolben vormontiert:

Zilbrysq 16,6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,416 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze mit rubinroter Kolbenstange

Zilbrysq 23 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,574 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze mit orangefarbiger Kolbenstange

Zilbrysq 32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

0,810 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze mit dunkelblauer Kolbenstange

Packungsgröße mit 7 Fertigspritzen für 16,6 mg, 23 mg und 32,4 mg Injektionslösung.
Mehrfachpackung mit 28 (4 Packungen zu je 7) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zilbrysq 16,6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/23/1764/001
EU/1/23/1764/002

Zilbrysq 23 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/23/1764/003
EU/1/23/1764/004

Zilbrysq 32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
EU/1/23/1764/005
EU/1/23/1764/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173 48 4848
Telefax: 02173 48 4841

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt