

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Rystiggo 140 mg/ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 140 mg rozanoliksizumaba.

Jedna bočica od 2 ml sadrži 280 mg rozanoliksizumaba.

Rozanoliksizumab je rekombinantno, humanizirano imunoglobulinsko G 4P (IgG4P) monoklonsko protutijelo na neonatalni Fc receptor (FcRn) proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 29 mg prolina, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bezbojna do blijedo smečkasto-žuta, bistra do blago opalescentna otopina, pH vrijednosti 5,6.

Rystiggo ima osmolalnost od 309 - 371 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Rystiggo je indiciran kao dodatna terapija standardnoj terapiji za liječenje generalizirane miastenije gravis (gMG) u odraslih bolesnika koji su pozitivni na protutijela na acetilkolinske receptore (engl. *acetylcholine receptor*, AChR) ili na mišićno-specifičnu tirozin kinazu (engl. *muscle-specific tyrosine kinase*, MuSK).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i nadzirati specijalizirani zdravstveni radnici s iskustvom u liječenju bolesnika s neuromuskularnim ili neuropsihičkim poremećajima.

### Doziranje

Ciklus liječenja sastoji se od 1 doze tjedno tijekom 6 tjedana.

U sljedećoj tablici navedena je preporučena ukupna tjedna doza rozanoliksizumaba prema tjelesnoj težini bolesnika:

Tjelesna težina	≥ 35 do < 50 kg	≥ 50 do < 70 kg	≥ 70 do < 100 kg	≥ 100 kg
Tjedna doza (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Tjedna doza (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Broj bočica koje treba primijeniti*	1	2	2	3

\*Svaka bočica sadrži višak volumena za punjenje infuzijske linije, vidjeti „Način primjene”.

Potrebno je primijeniti uzastopne cikluse liječenja prema kliničkoj procjeni. Učestalost ciklusa liječenja može se razlikovati ovisno o bolesniku. U kliničkom razvojnom programu, većina bolesnika imala je intervale bez liječenja od 4 - 13 tjedana između ciklusa. Iz ciklusa u ciklus, približno 10 % bolesnika imalo je interval bez liječenja manji od 4 tjedna.

Ako se propusti planirana infuzija, rozanoliksizumab se može primijeniti do 4 dana nakon zakazanog termina. Nakon toga, treba nastaviti s prvotnim rasporedom doziranja do završetka ciklusa liječenja.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu jer nije vjerojatno da će oštećenje funkcije bubrega utjecati na farmakokinetiku rozanoliksizumaba (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Smatra se da nije potrebno prilagođavati dozu jer nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku rozanoliksizumaba (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost rozanoliksizumaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Za supkutanu infuziju pomoću pumpe.

Potrebno je koristiti infuzijske pumpe, štrcaljke i infuzijske setove prikladne za supkutanu primjenu lijekova (vidjeti dio 6.6). Preporučuje se koristiti pumpe tamo gdje se primijenjeni volumen može unaprijed postaviti jer svaka bočica sadrži višak volumena za punjenje infuzijske linije.

Preporučuje se primjenjivati rozanoliksizumab supkutano po mogućnosti u donji desni ili donji lijevi dio abdomena, ispod pupka. Infuzije se ne smiju davati u područja na kojima je koža osjetljiva, eritematozna ili otvrdnula.

Tijekom primjene prvog ciklusa liječenja rozanoliksizumabom i primjene prve doze drugog ciklusa liječenja rozanoliksizumabom, treba odmah biti dostupno prikladno liječenje reakcija povezanih s injekcijom i reakcija preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

### *Brzina infuzije*

Rozanoliksizumab se primjenjuje infuzijskom pumpom pri stalnoj brzini protoka do 20 ml/h.

Za daljnje upute o specifičnostima materijala za primjenu vidjeti dio 6.6.

Potrebno je pažljivo pročitati upute za uporabu prije primjene rozanoliksizumaba, vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Miastenična kriza

Nije ispitivano liječenje rozanoliksizumabom u bolesnika s nadolazećom ili manifestnom miasteničnom krizom. Potrebno je razmotriti slijed započinjanja terapije između uspostavljenih terapija za MG krizu i rozanoliksizumaba te njihove potencijalne interakcije (vidjeti dio 4.5).

### Aseptični meningitis

Nakon liječenja višom dozom rozanoliksizumaba prijavljen je aseptični meningitis (aseptični meningitis uzrokovan lijekom) s naknadnim oporavkom bez posljedica nakon prekida liječenja. Ako dođe do pojave simptoma koji odgovaraju aseptičnom meningitisu (glavobolja, pireksija, ukočenost vrata, mučnina, povraćanje), potrebno je započeti dijagnostičku obradu i liječenje prema standardu skrbi.

### Infekcije

Budući da rozanoliksizumab uzrokuje prolazno smanjenje razina IgG-a, može se povećati rizik od infekcija (vidjeti dio 5.1). Infekcije gornjih dišnih puteva i infekcije virusom *herpes simplex* opažene su kod primjene više doze rozanoliksizumaba. Sveukupno su u ispitivanjima gMG-a faze 3 infekcije prijavljene u 45,2 % svih bolesnika liječenih rozanoliksizumabom. Nije opaženo povećanje incidencije infekcija od ciklusa do ciklusa. Ozbiljne infekcije prijavljene su u 4,3 % bolesnika.

Liječenje rozanoliksizumabom ne smije se započeti u bolesnika koji imaju klinički značajnu aktivnu infekciju sve dok se infekcija ne povuče ili ne bude odgovarajuće liječena. Tijekom liječenja rozanoliksizumabom potrebno je pratiti kliničke znakove i simptome infekcija. Ako dođe do klinički značajne aktivne infekcije, potrebno je razmotriti obustavljanje primjene rozanoliksizumaba dok se infekcija ne povuče.

### Preosjetljivost

Može doći do pojave reakcija na infuziju poput osipa ili angioedema (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju one su bile blage do umjerene. Bolesnike je potrebno pratiti tijekom i 15 minuta nakon završetka primjene rozanoliksizumaba u pogledu kliničkih znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti. Ako tijekom primjene dođe do reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8), potrebno je prekinuti infuziju rozanoliksizumaba i po potrebi uvesti odgovarajuće mjere. Primjena se može nastaviti nakon što se simptomi povuku.

## Cijepljenje

Nije ispitivana imunizacija cjepivima tijekom liječenja rozanoliksizumabom. Sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima i odgovor na imunizaciju cjepivima nisu poznati. Sva cjepiva treba primijeniti u skladu sa smjernicama za imunizaciju i najmanje 4 tjedna prije započinjanja liječenja. Ne preporučuje se cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima bolesnicima koji primaju terapiju. Sva druga cjepiva treba primijeniti najmanje 2 tjedna nakon posljednje infuzije ciklusa liječenja i 4 tjedna prije započinjanja sljedećeg ciklusa.

## Imunogenost

U objedinjenim podacima o cikličkom liječenju iz programa faze 3, nakon jednog ciklusa liječenja od 6 tjednih doza rozanoliksizumaba, 27,1 % (42/155) bolesnika razvilo je protutijela na lijek, a 10,3 % (16/155) imalo je protutijela koja su klasificirana kao neutralizirajuća. Po ponovnom započinjanju terapije, udio bolesnika koji su razvili protutijela na lijek i neutralizirajuća protutijela povećao se na 65 % (13/20), odnosno 50 % (10/20) nakon 5 ciklusa liječenja. Razvoj neutralizirajućih protutijela bio je povezan sa smanjenjem ukupne izloženosti rozanoliksizumabu u plazmi za 24 %. Nije bilo vidljivog utjecaja imunogenosti na djelotvornost i sigurnost (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 29 mg prolina u jednom ml.

Primijeniti u bolesnika koji boluju od hiperprolinemije samo ako nije dostupno zamjensko liječenje.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Budući da rozanoliksizumab ometa mehanizam recikliranja imunoglobulina G (IgG) posredovan FcRn-om, očekuje se smanjenje koncentracija lijekova na bazi IgG-a u serumu (npr. monoklonskih protutijela i intravenskih imunoglobulina [i.v. Ig-a]) i Fc-peptidnih fuzijskih proteina ako se primjenjuju istodobno ili unutar 2 tjedna nakon primjene rozanoliksizumaba. Preporučuje se započeti liječenje s tim lijekovima 2 tjedna nakon primjene rozanoliksizumaba i pratiti smanjuje li se djelotvornost tih lijekova kada se primjenjuju istodobno.

Liječenje i.v. ili s.c. imunoglobulinima, izmjena plazme (engl. *plasma exchange*, PLEX) / plazmafereza i imunoadsorpcija mogu smanjiti cirkulirajuće razine rozanoliksizumaba.

Nije ispitivano cijepljenje tijekom liječenja rozanoliksizumabom i odgovor na bilo koje cjepivo nije poznat. Budući da rozanoliksizumab uzrokuje smanjenje razina IgG-a, ne preporučuje se cijepljenje živim atenuiranim ili živim cjepivima tijekom liječenja rozanoliksizumabom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podaci o primjeni rozanoliksizumaba u trudnica su ograničeni. U ispitivanjima na životinjama, mladunčad liječenih ženki imala je vrlo niske razine IgG-a po rođenju, kao što se očekivalo po farmakološkom mehanizmu djelovanja rozanoliksizumaba (vidjeti dio 5.3). Međutim, ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj. Liječenje trudnica rozanoliksizumabom treba uzeti u obzir samo ako klinička korist nadmašuje rizike.

Budući da se očekuje da će rozanoliksizumab smanjiti razine majčinih protutijela, a očekuje se i da će inhibirati prijenos majčinih protutijela fetusu, predviđa se smanjenje pasivne zaštite novorođenčeta.

Stoga treba razmotriti rizike i koristi primjene živih / živih atenuiranih cjepiva u dojenčadi izloženoj rozanoliksizumabu *in utero* (vidjeti dio 4.4, pododjeljak „Cijepljenje“).

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se rozanoliksizumab u majčino mlijeko. Poznato je da se tijekom prvih dana nakon rođenja majčina IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko i da njihove koncentracije ubrzo nakon toga padaju na nisku razinu; posljedično, ne može se isključiti rizik za dojenče na majčinom mlijeku tijekom tog kratkog razdoblja. Nakon toga se primjena rozanoliksizumaba tijekom dojenja može razmotriti samo ako klinička korist nadmašuje rizike.

### Plodnost

Učinak rozanoliksizumaba na plodnost u ljudi nije poznat. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Rozanoliksizumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (48,4 %), proljev (25,0 %) i pireksija (12,5 %).

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja kod gMG-a navedene su u tablici 1 u nastavku sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC). Unutar svakog SOC-a, nuspojave su prikazane prema učestalosti, na način da su prvo navedene najčešće nuspojave.

Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Popis nuspojava**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja <sup>1</sup>	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip <sup>2</sup>	često
	angioedem <sup>3</sup>	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	vrlo često
	reakcije na mjestu primjene injekcije <sup>4</sup>	često

<sup>1</sup> Uključuje glavobolju i migrenu

<sup>2</sup> Uključuje osip, papularni osip i eritematozni osip

<sup>3</sup> Uključuje otečen jezik

<sup>4</sup> Uključuje osip na mjestu primjene injekcije, reakciju, eritem, upalu, nelagodu, eritem na mjestu primjene infuzije i bol

## Opis odabranih nuspojava

### *Glavobolja*

U ispitivanju MG0003, glavobolja je bila najčešća reakcija prijavljena u 31 (48,4 %) bolesnika liječenog rozanoliksizumabom i 13 (19,4 %) bolesnika liječenih placebom. Glavobolja se najčešće javljala nakon prve infuzije rozanoliksizumaba i unutar 1 do 4 dana nakon infuzije. Osim 1 (1,6 %) teške glavobolje, sve glavobolje bile su ili blage (28,1 % [n=18]) ili umjerene (18,8 % [n=12]) i nije bilo povećanja incidencija glavobolje kod ponovljenog cikličkog liječenja.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9 Predoziranje**

Nema podataka o simptomima povezanim s predoziranjem. Jednokratna supkutana doza do 20 mg/kg (2162 mg) i tjedne supkutane doze od  $\approx$  10 mg/kg (1120 mg) u razdoblju do 52 tjedna primijenjene su prema planu ispitivanja u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu.

U slučaju predoziranja, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog mogućih nuspojava i odmah je potrebno uvesti odgovarajuće potporne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L04AG16.

#### Mehanizam djelovanja

Rozanoliksizumab je humanizirano IgG4 monoklonsko protutijelo koje smanjuje koncentraciju IgG-a u serumu inhibiranjem vezanja IgG-a na FcRn, receptor koji u fiziološkim uvjetima štiti IgG od unutarstanične razgradnje i reciklira IgG natrag na površinu stanica.

Istim mehanizmom rozanoliksizumab smanjuje koncentraciju patogenih IgG autoprotutijela povezanih s gMG-om. Klinički podaci za rozanoliksizumab nisu identificirali klinički značajan utjecaj na razine albumina koji se veže na drugom mjestu na FcRn.

#### Farmakodinamički učinci

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s gMG-om, tjedna supkutana primjena rozanoliksizumaba u preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.2) dovela je do je brzog i održanog smanjenja ukupnih koncentracija IgG-a u serumu, sa značajnim smanjenjem IgG-a za 45 % u usporedbi s početnom vrijednosti unutar 1 tjedna i maksimalnim smanjenjem od 73 % nakon približno 3 tjedna. Nakon prekida primjene, koncentracije IgG-a vratile su se na početne razine unutar približno 8 tjedana. Slične promjene opažene su tijekom narednih ciklusa ispitivanja.

Smanjenje ukupnih IgG-a rozanoliksizumabom u bolesnika pozitivnih na neutralizirajuća protutijela nije se razlikovalo u odnosu na bolesnike koji su bili negativni na protutijela na lijek (vidjeti dio 4.4).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost rozanoliksizumaba procijenjene su u bolesnika s gMG-om u pivotalnom ispitivanju faze 3 MG0003. Dugoročna sigurnost, podnošljivost i djelotvornost rozanoliksizumaba procijenjene su u dva otvorena produžetka (engl. *open-label extension*, OLE) ispitivanja faze 3, s 1 OLE-om (MG0007) u kojem se rozanoliksizumab primjenjivao u vidu 6-tjednih ciklusa liječenja na temelju kliničkih potreba.

### Ispitivanje MG0003

U ispitivanju MG0003 procjenjivalo se 200 bolesnika u razdoblju do 18 tjedana u kojem su bolesnici bili randomizirani za primanje doza rozanoliksizumaba prema tjelesnoj težini ekvivalentnih približno ( $\approx$ ) 7 mg/kg (što odgovara preporučenoj dozi; vidjeti dio 4.2) ili više doze ili placeba. Liječenje se sastojalo od 1 doze tjedno tijekom razdoblja od 6 tjedana, nakon čega je slijedilo razdoblje promatranja od 8 tjedana.

U ovom ispitivanju bolesnici su morali zadovoljiti sljedeće glavne kriterije na probiru:

- najmanje 18 godina starosti, tjelesna težina od najmanje 35 kg
- dijagnoza gMG-a i autoprotutijela na AChR ili MuSK
- klasa II do IVa prema Američkoj zakladi za miasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA),
- rezultat procjene svakodnevnih aktivnosti bolesnika s miastenijom gravis (engl. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL; mjera ishoda prema procjeni bolesnika [engl. *patient reported outcome*, PRO]) od najmanje 3 ( $s \geq 3$  boda od simptoma nevezanih za oči)
- rezultat kvantitativne procjene miastenije gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) od najmanje 11
- ako su primali terapiju za gMG, trebalo ju je održavati stabilnom prije početka i tijekom ispitivanja (osim za inhibitore kolinesteraze)
- razmatrani su za dodatno liječenje kao što su i.v. Ig i/ili PLEX

Bolesnicima nije bilo dopušteno uključivanje u ispitivanje ako su:

- imali ukupnu razinu IgG-a u serumu  $\leq 5,5$  g/l ili apsolutni broj neutrofila  $< 1500$  stanica/mm<sup>3</sup>
- imali klinički značajne aktivne infekcije ili ozbiljne infekcije, mikobakterijske infekcije, hepatitis B, hepatitis C, HIV infekcije
- bili liječeni PLEX-om, i.v. Ig-om mjesec dana i monoklonskim protutijelima 3 do 6 mjeseci prije početka liječenja

Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do 43. dana u rezultatu MG-ADL. Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale su promjenu od početne vrijednosti do 43. dana u kompozitnom rezultatu procjene miastenije gravis (engl. *Myasthenia Gravis Composite*, MG-C) i rezultatu QMG. U ovom je ispitivanju odgovor bio definiran kao poboljšanje od najmanje 2,0 boda u rezultatu MG-ADL u 43. danu u usporedbi s početnom vrijednosti ciklusa liječenja.

Općenito, demografski podaci bolesnika i početne karakteristike bolesti uravnotežene su u svim skupinama liječenja. Većina bolesnika bile su žene (60,5 %), mlađi od 65 godina (75,5 %), pretežno bijele (68,0 %) ili azijske (10,5 %) rase i imala je gMG MGFA klase II ili III (96,0 %). Medijan dobi kod dijagnoze MG-a bio je 44,0 godina, a medijan vremena od dijagnoze bio je 5,8 godina. Udio bolesnika muškog spola bio je niži u skupini koja je primala placebo (29,9 %) nego u skupini koja je primala rozanoliksizumab u dozi od  $\approx 7$  mg/kg (40,9 %). Distribucija autoprotutijela među bolesnicima u ispitivanju MG0003 bila je 10,5 % pozitivnih na protutijela na MuSK, 89,5 % pozitivnih na protutijela na AChR. Ukupno je 95,5 % bolesnika na početku ispitivanja primalo najmanje jedan osnovni lijek za MG čija je primjena nastavljena tijekom ispitivanja, uključujući 85,5 % bolesnika koji su primali inhibitore acetilkolinesteraze, kao i 64,0 % bolesnika koji su primali kortikosteroide, 50,0 % bolesnika koji su primali imunosupresive i 35,5 % bolesnika koji su primali kortikosteroide i imunosupresive u stabilnim dozama.

U skupinama koje su primale rozanoliksizumab i placebo, medijan ukupnog rezultata MG-ADL bio je 8,0; a medijan ukupnog rezultata QMG bio je 15,0.



Rezultati za primarne i sekundarne mjere ishoda djelotvornosti navedeni su tablici 2 u nastavku. Sveukupno je 71,9 % bolesnika u skupini koja je primala rozanoliksizumab i 31,3 % bolesnika u skupini koja je primala placebo ispunilo kriterije MG-ADL za bolesnike s odgovorom.

**Tablica 2: Promjena ishoda djelotvornosti od početne vrijednosti do 43. dana**

	<b>Placebo (N = 67)</b>	<b>Rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg (N = 66)</b>
<b>MG-ADL</b>		
Srednja početna vrijednost	8,4	8,4
Promjena od početne vrijednosti LS srednja vrijednost (SE)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Razlika u odnosu na placebo	-2,586	
95 % CI za razliku	-4,091; -1,249	
p-vrijednost za razliku	< 0,001	
<b>MG-C</b>		
Srednja početna vrijednost	15,6	15,9
Promjena od početne vrijednosti LS srednja vrijednost (SE)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Razlika u odnosu na placebo	-3,901	
95 % CI za razliku	-6,634; -1,245	
p-vrijednost za razliku	< 0,001	
<b>QMG</b>		
Srednja početna vrijednost	15,8	15,4
Promjena od početne vrijednosti LS srednja vrijednost (SE)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Razlika u odnosu na placebo	-3,483	
95 % CI za razliku	-5,614; -1,584	
p-vrijednost za razliku	< 0,001	

≈ = približna doza; CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*);

N = ukupan broj bolesnika u terapijskoj skupini; LS = metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*);

SE = standardna pogreška (engl. *standard error*);

MG-ADL = svakodnevne aktivnosti bolesnika s MG; MG-C = kompozitni rezultat procjene miastenije gravis;

QMG = rezultat kvantitativne procjene miastenije gravis; MG = miastenija gravis.

Za MuSK+ bolesnike koji su primali rozanoliksizumab u dozi od ≈ 7 mg/kg i koji su imali dostupne podatke 43. dana (n = 5), rezultati su dosljedni rezultatima cijele skupine.

Nijedan bolesnik liječen rozanoliksizumabom nije primio terapiju spasa (engl. *rescue therapy*), a 3 bolesnika liječena placebom primila su terapiju spasa tijekom razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja promatranja, među bolesnicima liječenim dozom rozanoliksizumaba od ≈ 7 mg/kg, jedan je bolesnik primio terapiju spasa, a 19 bolesnika rano je prešlo u otvoreni produžetak ispitivanja kako bi primili terapiju rozanoliksizumabom.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rystiggo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju miastenije gravis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon supkutane primjene rozanoliksizumaba, vršne razine u plazmi postižu se nakon približno 2 dana. Apsolutna bioraspoloživost rozanoliksizumaba nakon supkutane primjene bila je oko 70 % što je procijenjeno populacijskom farmakokinetičkom analizom.

## Distribucija

Prividni volumen distribucije rozanoliksizumaba procijenjen populacijskom farmakokinetičkom analizom iznosi približno 7 l.

## Biotransformacija

Očekuje se da će se rozanoliksizumab razgraditi na male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima na način sličan endogenom IgG-u.

## Eliminacija

Prividni linearni klirens za slobodnu djelatnu tvar iznosi približno 0,9 l/dan. Poluvijek eliminacije rozanoliksizumaba ovisan je o koncentraciji i ne može se izračunati. Koncentracije rozanoliksizumaba u plazmi ne mogu se otkriti unutar jednog tjedna nakon doziranja.

## Linearnost/nelinearnost

Rozanoliksizumab je pokazao nelinearnu farmakokinetiku tipičnu za monoklonsko protutijelo čija je raspoloživost ovisna o vezivanju za ciljno mjesto. U stanju dinamičke ravnoteže, predviđalo se da su maksimalne koncentracije u plazmi i površina ispod krivulje koncentracije u ovisnosti o vremenu (engl. *area under curve*, AUC) 3 puta i 4 puta više pri dozama prema tjelesnoj težini od  $\approx 10$  mg/kg u usporedbi s  $\approx 7$  mg/kg.

## Posebne populacije

### *Dob, spol ili rasa*

Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajan utjecaj dobi, spola ili rase na farmakokinetiku rozanoliksizumaba.

### *Oštećenje funkcije bubrega ili jetre*

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Međutim, ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega ili jetre utjecati na farmakokinetiku rozanoliksizumaba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, pretrage funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] 38 - 161 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ili biokemijske pretrage i pretrage funkcije jetre (alanin transaminaza [ALT], aspartat transaminaza [AST], alkalna fosfataza i bilirubin) nisu imale klinički značajan učinak na prividni linearni klirens rozanoliksizumaba.

## Imunogenost

Razvoj neutralizirajućih protutijela bio je povezan sa smanjenjem ukupne izloženosti rozanoliksizumabu u plazmi za 24 %. Nije bilo vidljivog utjecaja imunogenosti na djelotvornost i sigurnost (vidjeti dio 4.4).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (uključujući mjere ishoda sigurnosne farmakologije i plodnosti), reproduktivne i razvojne toksičnosti. Primjena u *cynomolgus* i rezus majmuna dovela je do očekivanog smanjenja IgG-a. Cijepljenje tijekom faze liječenja izazvalo je normalne razine IgM-a i nizak odgovor IgG-a zbog ubrzane razgradnje IgG-a. Međutim, docjepljivanje nakon klirensa rozanoliksizumaba dovelo je do normalnog odgovora IgM-a i IgG-a.

Mutageni potencijal rozanoliksizumaba nije procijenjen; međutim, ne očekuje se da će monoklonska protutijela izmijeniti DNA ili kromosome.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s rozanoliksizumabom.

Nisu zabilježene promjene povezane s liječenjem u muškim i ženskim reproduktivnim organima ili muškim i ženskim parametrima plodnosti spolno zrelih životinja u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza.

Rozanoliksizumab nije imao učinke na embriofetalni i postnatalni razvoj. Mladunčad liječenih ženki imala je vrlo niske razine IgG-a pri rođenju, kao što se očekivalo iz farmakologije. Razina IgG-a vratila se na kontrolne vrijednosti ili više unutar 60 dana. Nije bilo utjecaja na broj imunskih stanica, arhitekturu limfoidnih organa i imunsku funkciju mladunčadi liječenih majki, što je procijenjeno određivanjem odgovora protutijela ovisnih o T-stanicama (engl. *T-cell Dependent Antibody Response*, TDAR).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

histidin  
histidinklorid hidrat  
prolin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima za infuziju.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju od 19 sati na 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda pripreme isključuje rizike od mikrobiološke kontaminacije, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni odgovornost su korisnika.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).  
Ne zamrzavati.  
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

2 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (guma) zatvorenoj prstenastim zatvaračem i *flip-off* kapicom. Veličina pakiranja od 1 bočice.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Specifičnosti materijala

Rozanoliksizumab otopina za injekciju može se primijeniti pomoću štrcaljki od polipropilena kao i pomoću infuzijskih setova koji sadrže polietilen (PE), polietilen niske gustoće (LDPE), poliester, polivinilklorid (PVC bez DEHP-a), polikarbonat (PC), fluorirani etilen polipropilen (FEP),

uretan/akrilat, poliuretan, meta-akrilonitril butadien stiren (MABS), silikon ili cikloheksanon. Ne smiju se koristiti pomagala za primjenu s oznakom da sadrže di(2-etilheksil)ftalat (DEHP).

Kako bi se izbjegli potencijalni prekidi u isporuci lijeka Rystiggo, potrebno je poštovati sljedeće kriterije:

- granice za upozoravajuće signale (alarm) u slučaju začepljenja pumpe za štrcaljku moraju se postaviti na maksimalnu postavku.
- preporučuje se duljina cijevi za primjenu od 61 cm ili kraća.
- treba koristiti infuzijski set s iglom veličine 26 G ili većim promjerom.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### Upute za uporabu

Prije primjene lijeka Rystiggo, moraju se pažljivo pročitati upute za uporabu (za više detalja pogledajte upute za uporabu navedene u uputi o lijeku):

- Pustite da bočice dostignu sobnu temperaturu. To može potrajati najmanje 30 minuta do 120 minuta. Ne smiju se koristiti uređaji za zagrijavanje.
- Provjerite svaku bočicu prije uporabe:
  - Rok valjanosti: ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.
  - Boja: otopina treba biti bezbojna do blijedo smečkasto-žuta, bistra do blago opalescentna. Bočica se ne smije upotrijebiti ako tekućina izgleda mutno, sadrži strane čestice ili je promijenila boju.
  - Kapica: ne smije se upotrijebiti ako zaštitna kapica bočice nedostaje ili je neispravna.
- Uzmite sve što je potrebno za infuziju. Pored bočice/a, uzmite sljedeće što se ne isporučuje: štrcaljku, iglu/e za štrcaljku, tupfer natopljen alkoholom, set za infuziju, ljepljivu medicinsku traku ili prozirni flaster, infuzijsku pumpu i spremnik za odlaganje oštih predmeta.
- Pri pripremi i primjeni ovog lijeka koristite aseptičnu tehniku.
- Za punjenje štrcaljke koristite igle za prijenos.
- Izvucite cijelokupan sadržaj bočice u štrcaljku. U bočici će ostati mala količina i treba je baciti.
- Za više bočica koristite novu iglu i ponovite prethodne korake.
- Izvadite iglu iz štrcaljke i pričvrstite set za infuziju na štrcaljku.
- Za pripremu pumpe slijedite upute isporučene s infuzijskom pumpom i napunite infuzijsku liniju. Primijenite odmah nakon punjenja seta za infuziju.
- Svaka bočica sadrži višak volumena (kako bi se omogućilo punjenje infuzijske linije); stoga unaprijed postavite pumpu da isporuči propisani volumen. Za pumpe koje se ne mogu unaprijed postaviti, nakon punjenja infuzijske linije, podesite volumen koji će se primijeniti izbacivanjem viška volumena.
- Odaberite područje za infuziju: donji desni ili donji lijevi dio abdomena, ispod pupka. Nemojte nikad primjenjivati infuziju u područja na kojima je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte primjenu infuzije na mjestu ožiljaka ili strija.
- Očistite mjesto primjene infuzije tupferom natopljenim alkoholom. Ostavite da se osuši.
- Umetnite iglu seta za infuziju u potkožno tkivo.
- Ako je potrebno, upotrijebite ljepljivu medicinsku traku ili prozirni flaster kako biste pričvrstili iglu.
- Po završetku infuzije, nemojte ispirati infuzijsku liniju jer je volumen infuzije prilagođen uzimajući u obzir gubitke u liniji.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1780/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 05. siječnja 2024.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Samsung BioLogics Co. Ltd  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu  
Incheon 21987  
Republika Koreja

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

UCB Pharma S.A.  
Chemin du Foriest  
B-1420 Braine-l'Alleud  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Rystiggo 140 mg/ml otopina za injekciju  
rozanoliksizumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedan ml otopine za injekciju sadrži 140 mg rozanoliksizumaba.  
Jedna bočica od 2 ml sadrži 280 mg rozanoliksizumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, prolin, polisorbitat 80 i voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

1 bočica od 2 ml

280 mg/2 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma S.A. (logo)

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1780/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**TEKST NALJEPNICE BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Rystiggo 140 mg/ml injekcija  
rozanoliksizumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

280 mg/2 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Rystiggo 140 mg/ml otopina za injekciju rozanoliksizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Rystiggo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rystiggo
3. Kako primjenjivati Rystiggo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rystiggo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Rystiggo i za što se koristi**

##### **Što je Rystiggo**

Rystiggo sadrži djelatnu tvar rozanoliksizumab. Rozanoliksizumab je monoklonsko protutijelo (vrsta proteina) oblikovano tako da prepoznaje te se veže na FcRn, protein koji zadržava imunoglobulinska G (IgG) protutijela dulje u tijelu.

Rystiggo se koristi zajedno sa standardnom terapijom u odraslih za liječenje generalizirane miastenije gravis (gMG), autoimune bolesti koja uzrokuje slabost mišića i može zahvatiti više skupina mišića u tijelu. Ovo stanje može također dovesti do nedostatka zraka, izrazitog umora i poteškoća pri gutanju. Rystiggo se koristi u odraslih s gMG-om koji stvara IgG autoprotutijela na acetilkolinske receptore ili kinazu specifičnu za mišiće.

Kod generalizirane miastenije gravis (gMG), ta IgG autoprotutijela (proteini imunskog sustava koji napadaju dijelove vlastitog tijela osobe) napadaju i oštećuju proteine uključene u komunikaciju između živaca i mišića koji se nazivaju acetilkolinski receptori ili kinaza specifična za mišiće. Vezivanjem za FcRn, Rystiggo smanjuje razinu IgG protutijela, uključujući IgG autoprotutijela, čime pomaže u ublažavanju simptoma bolesti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rystiggo**

##### **Nemojte primjenjivati Rystiggo**

- ako ste alergični na rozanoliksizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite ovaj lijek ako se bilo što od sljedećeg odnosi na Vas:

### Miastenična kriza

Liječnik Vam možda neće propisati ovaj lijek ako ste ili je vjerojatno da ćete biti na ventilatoru zbog slabosti mišića uslijed gMG-a (miastenična kriza).

### Upala membrana koje obavijaju mozak i leđnu moždinu (aseptični meningitis)

Aseptični meningitis opažen je u vezi s ovim lijekom pri višoj dozi. Odmah zatražite liječničku pomoć ako razvijete simptome aseptičnog meningitisa poput teške glavobolje, vrućice, ukočenosti vrata, mučnine, povraćanja i/ili nepodnošenja jakog svjetla.

### Infekcije

Ovaj lijek može smanjiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije. Prije početka ili tijekom liječenja ovim lijekom, obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome infekcije (osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtanje, kašalj, grlobolja ili herpes mogu biti znakovi infekcije).

### Preosjetljivost (alergijske reakcije)

Ovaj lijek sadrži protein koji u nekih osoba može uzrokovati reakcije kao što su osip, oticanje ili svrbež. Bit ćete praćeni zbog znakova reakcije na infuziju tijekom i 15 minuta nakon primjene lijeka.

### Imunizacije (cijepljenja)

Obavijestite svog liječnika ako ste primili cjepivo u posljednja 4 tjedna ili ako planirate biti cijepljeni u skoroj budućnosti.

## **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smije se davati djeci mlađoj od 18 godina jer primjena lijeka Rystiggo nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

## **Drugi lijekovi i Rystiggo**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Uzimanje lijeka Rystiggo s drugim lijekovima može smanjiti učinkovitost tih lijekova, uključujući terapijska protutijela (kao što je rituksimab) ili imunoglobuline koji se primjenjuju supkutano ili intravenski. Drugi lijekovi, uključujući imunoglobuline koji se primjenjuju supkutano ili intravenski, ili intervencije poput plazmafereze (postupak u kojem se tekući dio krvi ili plazma odvaja od krvi izvađene iz osobe) mogu narušiti učinak lijeka Rystiggo. Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili planirate uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika o liječenju lijekom Rystiggo prije nego što se cijepite. Ovaj lijek može narušiti učinak cjepiva. Cijepljenje takozvanim živim atenuiranim ili živim cjepivima ne preporučuje se tijekom liječenja lijekom Rystiggo.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije primjene ovog lijeka.

Učinci ovog lijeka u trudnoći nisu poznati. Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni osim ako to izričito ne preporuči Vaš liječnik.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Liječnik će Vam pomoći odlučiti trebate li dobiti i primjenjivati Rystiggo.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije vjerojatno da će Rystiggo utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Rystiggo sadrži prolin**

Ovaj lijek sadrži 29 mg prolina u jednom ml lijeka.

Prolin može naškoditi bolesnicima s hiperprolinemijom, rijetkim genetskim poremećajem kod kojeg se višak aminokiseline prolina nakuplja u tijelu.

Ako bolujete od hiperprolinemije, obavijestite svog liječnika i nemojte primjenjivati ovaj lijek osim ako Vam je to preporučio liječnik.

## **3. Kako primjenjivati Rystiggo**

Liječenje lijekom Rystiggo započet će i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju neuromuskularnih ili neuroupalnih poremećaja.

### **Koliko lijeka Rystiggo se daje i koliko dugo**

Rystiggo će Vam se davati u ciklusima od 1 infuzije tjedno tijekom 6 tjedana.

Liječnik će Vam izračunati točnu dozu na temelju Vaše tjelesne težine:

- ako težite najmanje 100 kg, preporučena doza je 840 mg po infuziji (za koju je potrebno 6 ml po primjeni)
- ako težite od 70 kg do manje od 100 kg, preporučena doza je 560 mg po infuziji (za koju je potrebno 4 ml po primjeni)
- ako težite od 50 kg do manje od 70 kg, preporučena doza je 420 mg po infuziji (za koju je potrebno 3 ml po primjeni)
- ako težite od 35 kg do manje od 50 kg, preporučena doza je 280 mg po infuziji (za koju je potrebno 2 ml po primjeni)

Učestalost ciklusa liječenja se razlikuje kod svakog bolesnika te će Vaš liječnik razmotriti je li i kada je za Vas prikladan novi ciklus liječenja.

Liječnik će Vas savjetovati koliko se dugo trebate liječiti ovim lijekom.

### **Kako se daje Rystiggo**

Rystiggo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

Ovaj lijek davat će Vam se kao infuzija pod kožu (supkutana primjena). Obično se ubrizgava u donji dio trbuha, ispod pupka. Injekcije se ne smije davati u područja na kojima je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili otvrdnula.

Svaka primjena obavlja se pomoću seta infuzijske pumpe pri brzini protoka do 20 ml/h.

### **Ako primite više lijeka Rystiggo nego što ste trebali**

Ako posumnjate da Vam je slučajno primijenjena veća doza lijeka Rystiggo od propisane, obratite se svom liječniku za savjet.



## **Ako zaboravite ili propustite zakazani termin za primanje lijeka Rystiggo**

Ako propustite dozu, odmah se obratite svom liječniku za savjet i zakažite drugi termin za primanje lijeka Rystiggo unutar sljedeća 4 dana. Nakon toga, sljedeću dozu treba dati prema prvotnom rasporedu doziranja do završetka ciklusa liječenja.

## **Ako prestanete primjenjivati Rystiggo**

Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek bez prethodnog razgovora s liječnikom. Privremeni prekid ili prestanak liječenja lijekom Rystiggo može prouzročiti povratak simptoma generalizirane miastenije gravis.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz lijek Rystiggo opažene su nuspojave u nastavku, prikazane u padajućem nizu prema učestalosti:

**Vrlo često:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- glavobolja (uključujući migrenu)
- proljev
- vrućica (pireksija)

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- brzo oticanje tkiva ispod kože u područjima kao što su lice, grlo, ruke i noge (angioedem)
- bol u zglobovima (artralgija)
- kožni osip, ponekad s crvenim kvržicama (papularni osip)
- reakcija na mjestu primjene injekcije uključujući osip na mjestu primjene injekcije, crvenilo kože (eritem), upalu, nelagodu i bol na mjestu primjene infuzije

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Rystiggo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskom pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna bočica otopine za injekciju smije se upotrijebiti samo jednom (jednokratna uporaba). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da tekućina izgleda mutno, sadrži strane čestice ili je promijenila boju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Rystiggo sadrži

- **Djelatna tvar** je rozanoliksizumab. Jedan ml otopine sadrži 140 mg rozanoliksizumaba. Jedna bočica od 2 ml sadrži 280 mg rozanoliksizumaba.
- **Drugi sastojci** su: histidin, histidinklorid hidrat, prolin, polisorbit 80 i voda za injekcije. Pogledajte dio 2. „Rystiggo sadrži prolin“.

### Kako Rystiggo izgleda i sadržaj pakiranja

Rystiggo je otopina za injekciju. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu od 2 ml otopine za injekciju. Otopina je bezbojna do blijedo smečkasto-žuta, bistra do blago opalescentna. Pomagala (uređaji) koja se koriste za primjenu treba nabaviti zasebno.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Belgija.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

UCB Pharma S.A./NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

#### **България**

Ю СИ БИ България ЕООД  
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### **Česká republika**

UCB s.r.o.  
Tel: + 420 221 773 411

#### **Danmark**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

#### **Deutschland**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

#### **Lietuva**

UAB Medfiles  
Tel: + 370 5 246 16 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./NV  
Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

UCB Magyarország Kft.  
Tel: + 36-(1) 391 0060

#### **Malta**

Pharmasud Ltd.  
Tel: + 356 / 21 37 64 36

#### **Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

**Eesti**

OÜ Medfiles  
Tel: + 372 730 5415

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: + 30 / 2109974000

**España**

UCB Pharma, S.A.  
Tel: + 34 / 91 570 34 44

**France**

UCB Pharma S.A.  
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

**Ireland**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

UCB Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 / 02 300 791

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: + 357 22 056300

**Latvija**

Medfiles SIA  
Tel: + 371 67 370 250

**Norge**

UCB Nordic A/S  
Tlf: + 47 / 67 16 5880

**Österreich**

UCB Pharma GmbH  
Tel: + 43-(0)1 291 80 00

**Polska**

UCB Pharma Sp. z o.o. / VEDIM Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 696 99 20

**Portugal**

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda  
Tel: + 351 21 302 5300

**România**

UCB Pharma Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 300 29 04

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel: + 386 1 589 69 00

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

**Suomi/Finland**

UCB Pharma Oy Finland  
Puh/Tel: + 358 9 2514 4221

**Sverige**

UCB Nordic A/S  
Tel: + 46 / (0) 40 294 900

**United Kingdom (Northern Ireland)**

UCB (Pharma) Ireland Ltd.  
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

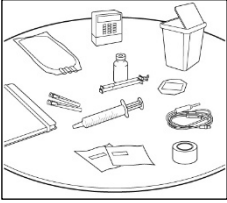
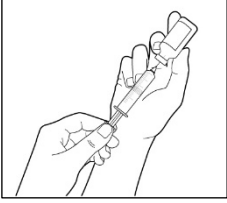
**Upute za uporabu za zdravstvene radnike  
koji rukuju lijekom Rystiggo tehnikom infuzije pomoću za to namijenjenih uređaja  
npr. infuzijske pumpe**

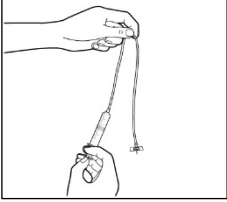
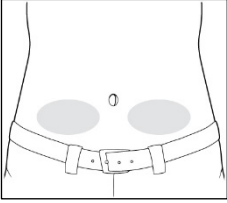
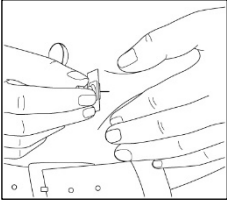
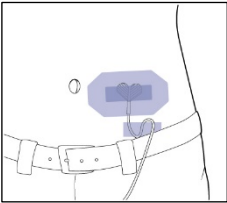
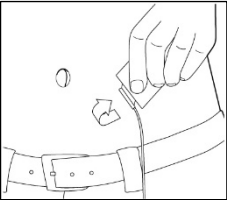
Samo za supkutanu primjenu.

Broj bočica (2 ml po bočici) koje će se upotrijebiti ovisi o tjelesnoj težini bolesnika. Za primjenu doze od 280 mg bolesnicima tjelesne težine  $\geq 35$  kg do  $< 50$  kg, potrebna su 2 ml. Za primjenu doze od 420 mg bolesnicima tjelesne težine  $\geq 50$  kg do  $< 70$  kg, potrebna su 3 ml. Za primjenu doze od 560 mg bolesnicima tjelesne težine  $\geq 70$  kg do  $< 100$  kg, potrebna su 4 ml. Za primjenu doze od 840 mg bolesnicima tjelesne težine  $\geq 100$  kg, potrebno je 6 ml. Pogledajte dio 3.

Rozanoliksizumab otopina za injekciju može se primijeniti pomoću štrcaljki od polipropilena i setova za infuziju koji sadrže polietilen (PE), polietilen niske gustoće (LDPE), poliester, polivinilklorid (PVC bez DEHP-a), polikarbonat (PC), fluorirani etilen polipropilen (FEP), uretan/akrilat, poliuretan, meta-akrilonitril butadien stiren (MABS), silikon ili cikloheksanon. Ne smiju se koristiti pomagala za primjenu s oznakom da sadrže di(2-etilheksil)ftalat (DEHP).

Pročitajte SVE upute u nastavku prije nego što primijenite Rystiggo.

<b>1</b>	<p><b>Izvadite Rystiggo iz kutije:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pustite da bočice dostignu sobnu temperaturu. To može potrajati najmanje 30 minuta do 120 minuta. Ne smiju se koristiti uređaji za zagrijavanje.</li> <li>• Provjerite svaku bočicu prije uporabe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rok valjanosti: Nemojte upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti.</li> <li>▪ Boja: Otopina treba biti bezbojna do blijedo smečkasto-žuta, bistra do blago opalescentna. Nemojte upotrijebiti bočicu ako tekućina izgleda mutno, sadrži strane čestice ili je promijenila boju.</li> <li>▪ Kapica: Nemojte upotrijebiti ako zaštitna kapica bočice nedostaje ili je neispravna.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>2</b>	<p><b>Uzmite sve što je potrebno:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzmite sve što je potrebno za infuziju. Pored potrebnog broja bočica, uzmite sljedeće što nije isporučeno u pakiranju: štrcaljku, iglu(e) za štrcaljku, tupfer natopljen alkoholom, set za infuziju, ljepljivu medicinsku traku ili prozirni flaster, infuzijsku pumpu i spremnik za odlaganje oštih predmeta.</li> </ul>	
<b>3</b>	<p><b>Pri pripremi i primjeni ovog lijeka koristite aseptičnu tehniku</b></p>	
<b>4</b>	<p><b>Pripremite lijek Rystiggo za infuziju</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Za punjenje štrcaljke koristite igle za prijenos.</li> <li>• Skinite zaštitnu kapicu s bočice i očistite čep bočice tupferom natopljenim alkoholom. Ostavite da se osuši.</li> <li>• Izvucite cijeli sadržaj bočice u štrcaljku. U bočici će ostati mala količina i treba je baciti.</li> <li>• Za više bočica koristite novu iglu i ponovite prethodne korake.</li> <li>• Izvadite iglu iz štrcaljke i pričvrstite set za infuziju na štrcaljku.</li> </ul>	

5	<p><b>Priprema infuzije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Za pripremu pumpe slijedite upute isporučene s infuzijskom pumpom i napunite infuzijsku liniju. Primijenite odmah nakon punjenja seta za infuziju.</li> <li>• Svaka bočica sadrži višak volumena (kako bi se omogućilo punjenje infuzijske linije); stoga unaprijed postavite pumpu da isporuči propisani volumen. Za pumpe koje se ne mogu unaprijed postaviti, nakon punjenja infuzijske linije, podesite volumen koji će se primijeniti izbacivanjem viška volumena.</li> </ul>	
6	<p><b>Pripremite mjesto primjene infuzije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odaberite područje za infuziju: donji desni ili donji lijevi dio abdomena, ispod pupka. Nemojte nikad primjenjivati infuziju u područja na kojima je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili otvrdnula. Izbjegavajte primjenu infuzije na mjesto ožiljaka ili strija.</li> <li>• Očistite mjesto primjene infuzije tupferom natopljenim alkoholom. Ostavite da se osuši.</li> </ul>	
7	<p><b>Umetnite iglu seta za infuziju</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzmite nabor kože abdomena između dva prsta.</li> <li>• Umetnite iglu seta za infuziju u potkožno tkivo.</li> </ul>	
8	<p><b>Pričvrstite iglu na kožu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako je potrebno, upotrijebite ljepljivu medicinsku traku ili prozirni flaster kako biste pričvrstili iglu.</li> </ul>	
9	<p><b>Započnite infuziju</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Slijedite upute proizvođača za uporabu pumpe.</li> </ul>	
10	<p><b>Završite infuziju</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po završetku infuzije, nemojte ispirati infuzijsku liniju jer je volumen infuzije prilagođen uzimajući u obzir gubitke u liniji.</li> <li>• Izvadite iglu iz mjesta primjene infuzije.</li> </ul>	
11	<p><b>Čišćenje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacite u spremnik za odlaganje oštih predmeta sav pribor s preostalim lijekom, tj. djelomično iskorištene bočice, set za infuziju i sav pribor za primjenu.</li> </ul>	