▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klygefa 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Klygefa 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Gefurulimab jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Klygefa 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera jedną dawkę 300 mg gefurulimabu w 2 ml (150 mg/ml) roztworu.

Klygefa 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera jedną dawkę 300 mg gefurulimabu w 2 ml (150 mg/ml) roztworu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1,6 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg, co odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Sterylny, przezroczysty lub półprzezroczysty roztwór, o barwie od lekko żółtej do żółtej, o wartości pH wynoszącej 6,7 i osmolalności 450 ± 100 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Klygefa jest wskazany do stosowania jako leczenie uzupełniające do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG), u których występują przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholiny (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania pod nadzorem osób należących do fachowego personelu medycznego mających doświadczenie w prowadzeniu pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

Przed rozpoczęciem leczenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko bakteriom *Neisseria meningitidis.* Jeśli leczenie trzeba rozpocząć w terminie krótszym niż 2 tygodnie od szczepienia, pacjent do upływu 2 tygodni od podania pierwszej dawki szczepionki musi otrzymywać odpowiednią profilaktyczną antybiotykoterapię (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania obejmuje początkową dawkę nasycającą, po której podaje się dawki podtrzymujące raz w tygodniu, począwszy od 1 tygodnia po podaniu dawki nasycającej. Dawki, które należy podać, ustala się na podstawie masy ciała pacjenta, zgodnie z informacjami zawartymi w tabeli 1.

Produkt leczniczy Klygefa można podawać z przesunięciem wynoszącym do 1 dnia przed lub po wyznaczonym terminie podania.

Tabela 1. Zalecana dawka gefurulimabu w oparciu o masę ciała

Masa ciała	**Dawka nasycająca (mg)**	**Dawka podtrzymująca (mg) i odstęp między dawkami**	
≥40 do <80 kg	600 mg (dwa wstrzyknięcia 300 mg)	300 mg	raz na tydzień
≥80 kg	900 mg (trzy wstrzyknięcia 300 mg)	600 mg (dwa wstrzyknięcia 300 mg)	raz na tydzień

Nie przeprowadzono badań nad gefurulimabem u pacjentów z uogólnioną postacią miastenii (ang. *generalised myasthenia gravis*, gMG) zakwalifikowanych do klasy V według klasyfikacji Amerykańskiej Fundacji Miastenii (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia cotygodniowej dawki podtrzymującej, tj. gdy minął już ponad 1 dzień od planowanego terminu podania dawki, produkt leczniczy Klygefa należy podać jak najszybciej. Następnie należy wznowić podawanie leku zgodnie z pierwotnym harmonogramem, zachowując tygodniowe odstępy między wstrzyknięciami.

Dawkowanie uzupełniające po leczeniu z zastosowaniem wymiany osocza (ang. plasma exchange, PE) lub plazmaferezy (ang. plasmapheresis, PP)

Po zabiegu PE lub PP wymagana jest uzupełniająca dawka gefurulimabu, zgodnie z opisem w tabeli 2 (patrz punkt 4.5).

Tabela 2. Uzupełniająca dawka gefurulimabu po PP lub PE

Masa ciała	**Dawka uzupełniająca**	**Punkt czasowy podania dawki uzupełniającej**
≥40 do <80 kg	300 mg	w ciągu 4 godzin po ***co drugim*** zabiegu PP/PE
≥80 kg	300 mg	w ciągu 4 godzin ***po każdym*** zabiegu PP/PE

Jeśli nie można podać dawki uzupełniającej zgodnie z zaleceniami, dawkę uzupełniającą 300 mg należy podać tak szybko, jak to możliwe, a najpóźniej wraz z kolejną cotygodniową dawką podtrzymującą produktu Klygefa.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Na podstawie danych farmakokinetycznych (PK) nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Klygefa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń.

Zaburzenia czynności wątroby
Na podstawie danych farmakokinetycznych (PK) nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie oczekuje się, aby umiarkowane zaburzenia czynności wątroby wpływały na ekspozycję na gefurulimab (patrz punkt 5.2).
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Klygefa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Klygefa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania podskórnego.

Produkt leczniczy Klygefa jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta i/lub przez inną osobę, która została odpowiednio przeszkolona w wykonywaniu wstrzyknięć podskórnych, zgodnie ze szczegółowymi instrukcjami zawartymi w instrukcji użycia zamieszczonej na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

Produkt leczniczy Klygefa należy podawać w podbrzusze, przednią część uda lub tylną część ramienia. W przypadku wykonywania kolejnych wstrzyknięć w ten sam obszar ciała, pacjentom należy zalecić wybór miejsca oddalonego o co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia.

Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejsca, które swędzą, są stwardniałe, tkliwe, bolesne, zasinione, zaczerwienione lub pokryte bliznami. Wstrzyknięcia w tylną część ramienia musi wykonywać opiekun.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania i podawania produktu leczniczego Klygefa znajdują się w instrukcji użycia na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis* (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że przez 2 tygodnie po szczepieniu będą otrzymywać odpowiednią profilaktyczną antybiotykoterapię (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia bakteriami z rodzaju *Neisseria*

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania stosowanie gefurulimabu może zwiększać podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/sepsę (*Neisseria meningitidis*). Każda serogrupa może wywołać chorobę meningokokową. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, wszyscy pacjenci muszą zostać zaszczepieni przeciwko meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem Klygefa, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia produktem Klygefa przeważa nad ryzykiem wystąpienia zakażenia meningokokowego.

Pacjenci, którzy rozpoczynają leczenie wcześniej niż przed upływem 2 tygodni od otrzymania szczepionki przeciw meningokokom, muszą stosować odpowiednią profilaktyczną antybiotykoterapię przez 2 tygodnie po szczepieniu. Zaleca się szczepienia przeciwko serogrupom A, C, Y, W135 i B, aby zapobiec zakażeniom wywoływanym przez powszechnie występujące chorobotwórcze serogrupy meningokoków. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni lub poddani szczepieniu przypominającemu zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może okazać się niewystarczające, by zapobiec zakażeniu meningokokowemu. Należy mieć na uwadze oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych. Zgłaszano przypadki ciężkich lub śmiertelnych zakażeń meningokokowych/sepsy u pacjentów leczonych innymi inhibitorami końcowych elementów kaskady dopełniacza. Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego i sepsy, a w razie podejrzenia zakażenia należy natychmiast poddać pacjenta ocenie i zastosować odpowiednią antybiotykoterapię. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej.

Inne zakażenia bakteriami z rodzaju Neisseria

Leczenie należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Stosowanie gefurulimabu może także zwiększać podatność na zakażenia wywołane przez inne gatunki z rodzaju *Neisseria*, takie jak rozsiane zakażenia gonokokowe. Lekarze powinni informować pacjentów o znaczeniu zapobiegania rzeżączce oraz o jej leczeniu.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia gefurulimabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1,6 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 300 mg, co odpowiada stężeniu 0,8 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Stosowanie z rytuksymabem

Biorąc pod uwagę potencjalny hamujący wpływ gefurulimabu na cytotoksyczność rytuksymabu zależną od układu dopełniacza, gefurulimab może osłabiać oczekiwane działanie farmakodynamiczne rytuksymabu.

Stosowanie z zabiegiem wymiany osocza (PE) lub plazmaferezy (PP)

Wykazano, że jednoczesne stosowanie PE lub PP zmniejsza stężenie gefurulimabu w surowicy. Wytyczne dotyczące jednoczesnego stosowania w PE lub PP, patrz punkt 4.2.

Stosowanie z immunoglobuliną dożylną (IVIg) lub podskórną (SCIg)

Podawanie IVIg lub SCIg z produktem Klygefa nie wpływa na stężenie gefurulimabu w surowicy. Dawka uzupełniająca nie jest wymagana.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania gefurulimabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). U kobiet w ciąży można rozważyć stosowanie produktu Klygefa wyłącznie, jeżeli korzyść kliniczna przewyższa ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gefurulimab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie gefurulimabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu gefurulimabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Klygefa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (13,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów z użyciem preferowanego terminu na podstawie Słownika medycznego dla działań regulacyjnych (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) i konwencji MedDRA dotyczącej częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności Wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Ból pleców Skurcze mięśni Mialgia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[a]	

[a] Patrz Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu ALXN1720-MG-301 reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały bardzo często (13,4%). Najczęściej zgłaszanymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia były rumień (4,0%), świąd (2,0%), ból (1,6%) i obrzęk (1,6%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia pojawiały się zazwyczaj w ciągu 72 godzin od podania i ustępowały w ciągu kilku dni. Reakcje miały charakter przejściowy i odwracalny. Wszystkie reakcje miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i w 59,5% przypadków ustępowały bez konieczności stosowania leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:
Polska
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ12

Mechanizm działania

Gefurulimab to bispecyficzne przeciwciało VHH (domena zmienna łańcucha ciężkiego). Jest inhibitorem końcowego etapu dopełniacza, który wiąże się wybiórczo zarówno z białkiem dopełniacza C5, jak i z albuminą surowiczą. Wiązanie gefurulimabu z C5 hamuje jego rozszczepienie na C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób tworzeniu i odkładaniu się kompleksu atakującego błonę (MAC lub C5b–9).

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu ALXN1720-MG-301, po podaniu gefurulimabu dorosłym pacjentom z gMG, u większości pacjentów zaobserwowano szybkie, całkowite i trwałe zahamowanie końcowej aktywności układu dopełniacza (definiowane jako stężenie wolnego C5 w surowicy <0,5 mcg/ml) po podaniu dawki nasycającej, co utrzymywało się przez cały 26-tygodniowy okres leczenia.

Immunogenność

W trakcie 26 tygodni leczenia w badaniu ALXN1720-MG-301 u 13 spośród 131 (9,9%) pacjentów leczonych gefurulimabem pojawiły się przeciwciała przeciwko gefurulimabowi. Większość tych reakcji miała charakter przejściowy i nie wykazywała aktywności neutralizującej. Nie zaobserwowano dowodów wskazujących na wpływ przeciwciał przeciwlekowych (ang. *Anti-Drug Antibodies*, ADA) na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania gefurulimabu w leczeniu gMG u osób dorosłych wykazano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu, prowadzonym w grupach równoległych (badanie ALXN1720-MG-301). Pacjenci (N = 260) biorący udział w badaniu zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej przez 26 tygodni gefurulimab (n = 131) lub placebo (n = 129). Gefurulimab podawano podskórnie zgodnie ze schematem dawkowania opartym na masie ciała (patrz punkt 4.2). Łącznie w ramach tego badania 249 pacjentów ukończyło 26-tygodniowy okres randomizowanego leczenia z kontrolą placebo (RCT): n = 127 w grupie otrzymującej gefurulimab i n = 122 w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci biorący udział w tym badaniu mogli następnie przystąpić do otwartej fazy kontynuacyjnej (ang. *Open-Label Extension*, OLE) trwającej do 202 tygodni.

Do badania ALXN1720-MG-301 włączono pacjentów, którzy na etapie badania przesiewowego spełniali następujące kryteria:

- Pacjenci z potwierdzoną uogólnioną postacią miastenii (gMG) i dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR).
- Klasyfikacja kliniczna Amerykańskiej Fundacji Miastenii (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA): klasy II–IV.
- Łączny wynik w skali czynności życia codziennego w przebiegu miastenii (MG-ADL) wynoszący ≥5.

Pacjenci stosujący równocześnie inne leki (leki immunosupresyjne), w tym immunoglobuliny stosowane w leczeniu gMG, mogli kontynuować terapię przez cały czas trwania badania. W ramach badania nie było dozwolone jednoczesne stosowanie innych inhibitorów układu dopełniacza, inhibitorów FcRn ani terapii powodujących deplecję limfocytów B.

Dane demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka choroby w obu grupach terapeutycznych były zbliżone (patrz tabela 4).

Tabela 4. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji w badaniu ALXN1720-MG-301

Zmienna	Dane statystyczne	Gefurulimab (N = 131)	Placebo (N = 129)
Płeć	n (%)		
Kobieta		78 (59,5)	79 (61,2)
Wiek w momencie podania pierwszej dawki badanego leku (w latach)	Średnia (SD) (min., maks.)	53 (14,42) (18, 81)	52,7 (17) (19, 90)
Wiek ≥65 lat w momencie włączenia do badania	n (%)	31 (23,7)	41 (31,8)
Wyjściowa masa ciała (kg)	n (%)		
<80 kg		76 (58)	72 (55,8)
≥80 kg		55 (42)	57 (44,2)
Lata od rozpoznania MG do podania pierwszej dawki badanego leku	Średnia (SD)	9,2 (8,45)	8,2 (8,79)
≤2 lata	n (%)	33 (25,2)	41 (31,8)
>2 lata		98 (74,8)	87 (67,4)
Wyjściowy wynik w skali MG-ADL	Średnia (SD)	9 (2,29)	9 (2,03)
Wyjściowy wynik w skali QMG	Średnia (SD)	14,9 (4,38)	14,7 (4,39)
Wyjściowy wynik w skali MGC	Średnia (SD)	16,4 (5,32)	16,1 (5,39)
Wyjściowa klasyfikacja MGFA	n (%)		
Klasa II (łagodne osłabienie)		48 (36,6)	45 (34,9)
Klasa III (umiarkowane osłabienie)		76 (58)	77 (59,7)
Klasa IV (ciężkie osłabienie)		7 (5,3)	7 (5,4)
Liczba pacjentów z wcześniejszym zaostrzeniem MG, w tym z przełomem miastenicznym	n (%)	72 (55)	61 (47,3)
Liczba pacjentów z wcześniejszą hospitalizacją związaną z MG	n (%)	51 (38,9)	57 (44,2)
Całkowita liczba wcześniejszych hospitalizacji związanych z MG	Mediana (min., maks.)	1 (1, 6)	1 (1, 10)
Liczba pacjentów otrzymujących przewlekłą terapię IVIg/SCIg w momencie podania pierwszej dawki badanego leku	n (%)	6 (4,6)	3 (2,3)
Liczba stabilnych terapii immunosupresyjnych stosowanych w momencie podania pierwszej dawki badanego leku			
0	n (%)	23 (17,6)	22 (17,1)
≥1		108 (82,4)	107 (82,9)
Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy ogólnoustrojowe	n (%)	87 (66,4)	93 (72,1)
Pacjenci otrzymujący niesteroidowe leki immunosupresyjne*	n (%)	79 (60,3)	73 (56,6)

*Niesteroidowe leki immunosupresyjne obejmują azatioprynę, cyklosporynę, metotreksat, mykofenolan mofetylu i takrolimus

Skróty: IVIg = immunoglobuliny dożylne (ang. *intravenous immunoglobulin)*; IST = terapia immunosupresyjna (ang. *immunosuppressant therapy*); max = maksimum; min = minimum; MG = miastenia (ang. *myasthenia gravis*); MG-ADL = skala oceny czynności dnia codziennego w miastenii (ang. *Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living*); MGC = złożona skala oceny miastenii (ang. *Myasthenia Gravis Composite*); MGFA = Amerykańska Fundacja Miastenii (ang. *Myasthenia Gravis Foundation of America*); SCIg = immunoglobuliny podskórne (ang. *subcutaneous immunoglobulin*); SD = odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku MG-ADL od punktu wyjściowego do tygodnia 26. W porównaniu z placebo, stosowanie gefurulimabu wiązało się ze statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawą w zakresie zmiany całkowitego wyniku w skali MG-ADL w tygodniu 26 względem wartości wyjściowej. Szybki początek działania zaobserwowano już w 1. tygodniu, a efekt ten utrzymywał się on aż do tygodnia 26.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę całkowitego wyniku w ilościowej skali oceny miastenii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG) w tygodniu 26 oraz odsetek pacjentów, u których w tygodniu 26 odnotowano poprawę o co najmniej, odpowiednio, 5 i 3 punkty w całkowitych wynikach skali QMG i MG-ADL. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę całkowitego wyniku w skali QMG od punktu wyjściowego do tygodnia 4 oraz zmianę względem wartości wyjściowej całkowitego wyniku w skali MGC (ang. *Myasthenia Gravis Composite*) w tygodniu 26.

W grupie otrzymującej gefurulimab zaobserwowano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych.

Skuteczność gefurulimabu była ogólnie spójna w wielu wcześniej określonych podgrupach, w tym pod względem stosowania leków immunosupresyjnych w punkcie wyjściowym oraz klasyfikacji klinicznej MGFA.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 5 oraz na rycinach 1 i 2.

Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych w badaniu ALXN1720-MG-301 (okres RCT)

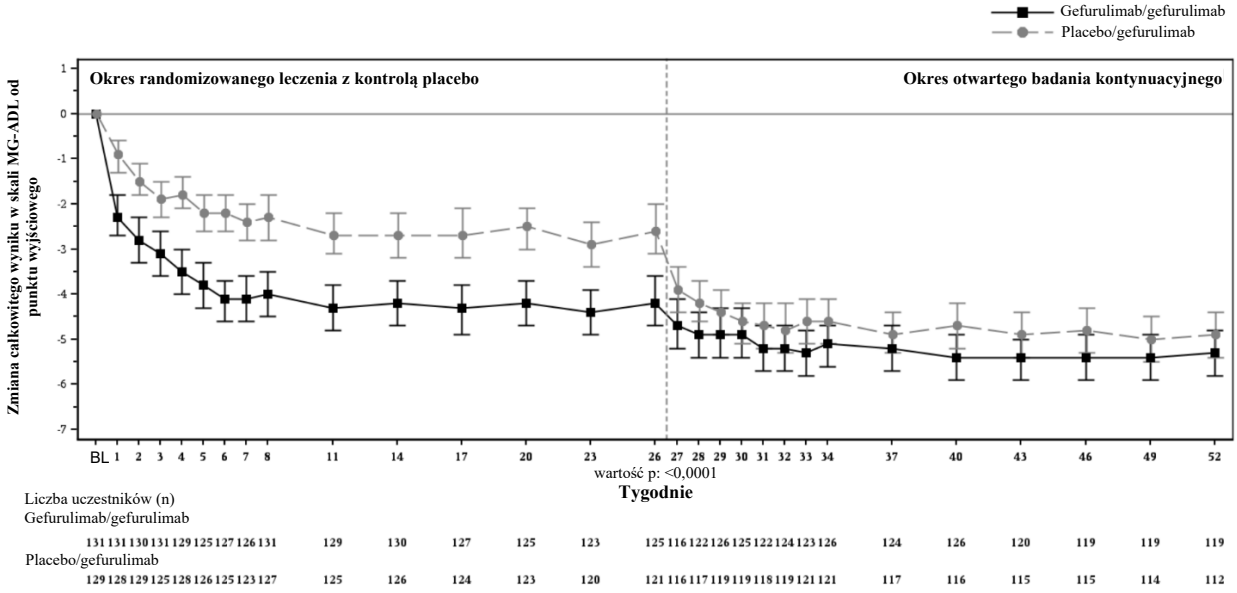
Punkty końcowe skuteczności	**Gefurulimab (N = 131)**	**Placebo (N = 129)**	**Statystyki porównawcze**	**Efekt leczenia (95% CI)**	**Wartość p**
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Zmiana wyniku w skali MG-ADL od punktu wyjściowego do tygodnia 26.	-4,2 (0,29)[a]	-2,6 (0,27)[a]	Różnica w średniej LS	-1,6 (-2,4; -0,8)	<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe					
Zmiana wyniku w skali QMG od punktu wyjściowego do tygodnia 26.	-4,5 (0,37)[a]	-2,4 (0,34)[a]	Różnica w średniej LS	-2,1 (-3,1; -1,1)	<0,0001
Zmiana całkowitego wyniku w skali QMG od punktu wyjściowego do tygodnia 4.	-3,3 (0,29)[a]	-1,5 (0,24)[a]	Różnica w średniej LS	-1,8 (-2,5; -1,1)	<0,0001
Zmiana całkowitego wyniku w skali MGC od punktu wyjściowego do tygodnia 26.	-7,8 (0,49)[a]	-4,7 (0,48)[a]	Różnica w średniej LS	-3,1 (-4,4; -1,7)	<0,0001
Zmniejszenie o ≥5 punktów całkowitego wyniku w skali QMG od punktu wyjściowego do tygodnia 26.	46,3% (37,0; 55,9)[b]	25,2% (17,7; 34,5)[b]	Iloraz szans	2,56 (1,42; 4,62)	0,0018

Punkty końcowe skuteczności	Gefurulimab (N = 131)	Placebo (N = 129)	Statystyki porównawcze	Efekt leczenia (95% CI)	Wartość p
Zmniejszenie o ≥3 punkty całkowitego wyniku w skali MG-ADL od punktu wyjściowego do tygodnia 26.	65,5% (56,7; 73,4)[b]	52,2% (43,2; 61,1)[b]	Iloraz szans	1,74 (1,03; 2,93)	0,0371

[a] Średnia LS (SEM)
[b] Skorygowany odsetek (95% CI)
Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); MG-ADL = skala oceny czynności dnia codziennego w miastenii (ang. *Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living*); QMG = ilościowa skala oceny miastenii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SEM = standardowy błąd średniej (ang. *standard error of mean*)

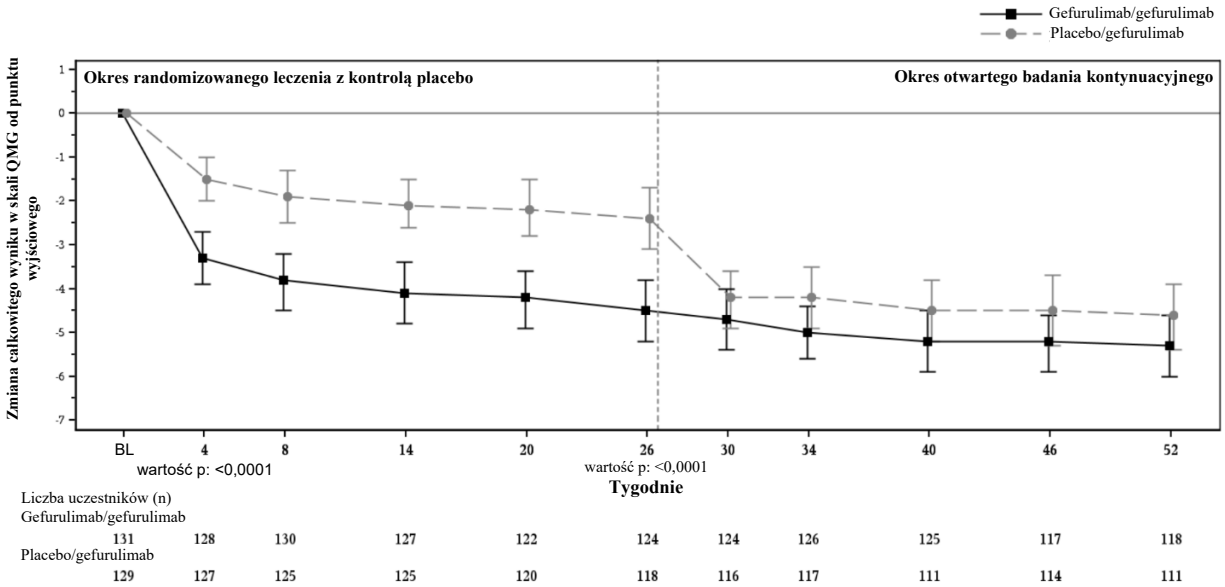
Odsetek pacjentów, którzy do tygodnia 26. otrzymali terapię ratunkową, wyniósł 5,3% (7) w grupie otrzymującej gefurulimab w porównaniu z 12,4% (16) w grupie placebo. Terapia ratunkowa obejmowała kortykosteroidy, wymianę osocza/plazmaferezę lub dożylne immunoglobuliny. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu gMG wyniósł 2,3% (3) w grupie otrzymującej gefurulimab w porównaniu z 9,3% (12) w grupie placebo, a odsetek pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego wyniósł 6,9% (9) w grupie otrzymującej gefurulimab w porównaniu z 14% (18) w grupie otrzymującej placebo.

Rycina 1. Zmiana w okresie RCT wobec wartości wyjściowej w całkowitym wyniku skali MG-ADL (średnia LS i 95% CI) do tygodnia 52: z wykorzystaniem modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych (pełna analizowana grupa)



Skróty: BL = punkt wyjściowy (ang. *baseline*); przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); MG-ADL = skala oceny czynności dnia codziennego w miastenii (ang. *Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living*)

Rycina 2. Zmiana w okresie RCT wobec wartości wyjściowej w całkowitym wyniku skali QMG (średnia LS i 95% CI) do tygodnia 52: z wykorzystaniem modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych (pełna analizowana grupa)



Skróty: BL = punkt wyjściowy (ang. *baseline*); przedział ufności (ang. *confidence interval*); LS = metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*); QMG = ilościowa skala oceny miastenii (ang. *Quantitative Myasthenia Gravis*)

Okres otwartego badania kontynuacyjnego

Efekt terapeutyczny gefurulimabu utrzymywał się do tygodnia 52. w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych, w tym MG-ADL (rycina 1) i QMG (rycina 2); podobny efekt zaobserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali placebo, a następnie rozpoczęli leczenie gefurulimabem w okresie OLE (ang. *Open-label extension)*.

W okresie OLE 19 (7,6%) pacjentów zaprzestało stosowania kortykosteroidów, a 73 (29,3%) pacjentów zmniejszyło dawkę kortykosteroidów; 16 pacjentów (6,4%) zaprzestało stosowania niesteroidowych leków immunosupresyjnych, a 17 (6,8%) pacjentów zmniejszyło dawkę niesteroidowych leków immunosupresyjnych. Najczęściej zgłaszaną przyczyną zmian w leczeniu było osłabienie objawów gMG.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Klygefa w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu miastenii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Gefurulimab jest roztworem podawanym podskórnie. Na podstawie analizy niekompartmentowej szacuje się, że biodostępność gefurulimabu po podaniu podskórnym wynosi około 96%. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w biodostępności w zależności od rodzaju urządzenia (wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony lub ampułko-strzykawka) ani miejsca wstrzyknięcia (brzuch, udo lub ramię). W badaniach fazy I mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) wynosiła od 24 do 48 godzin po podaniu zarówno w przypadku dawki pojedynczej, jak i wielokrotnej, niezależnie od sposobu podania lub miejsca wstrzyknięcia.

Dystrybucja

Średnie wartości (odchylenie standardowe [SD]) szacunków centralnej i obwodowej objętości dystrybucji gefurulimabu u dorosłych pacjentów z gMG wynoszą, odpowiednio, 3,68 (4,42) l i 1,90 (0,480) l.

Metabolizm i eliminacja

Oczekuje się, że gefurulimab, jako humanizowane bispecyficzne przeciwciało VHH, będzie ulegać metabolizmowi poprzez degradację kataboliczną do małych peptydów i poszczególnych aminokwasów.

Cząsteczka składa się z domeny VHH, która wiąże i blokuje C5, oraz łącznika prowadzącego do drugiej domeny VHH, która wiąże albuminę surowicy. Wiązanie z albuminą wydłuża okres półtrwania cząsteczki w krwiobiegu.

Średni (SD) klirens gefurulimabu u dorosłych pacjentów z gMG wynosił 0,0116 (0,00370) l/h. Średni (SD) końcowy okres półtrwania gefurulimabu u dorosłych pacjentów z gMG wynosi 14,1 (7,51) dni.

Liniowość lub nieliniowość

W badanym zakresie dawek pojedynczych od 30 do 1700 mg gefurulimab wykazywał farmakokinetykę proporcjonalną do dawki. Po podaniu wielu dawek w zakresie od 100 do 600 mg gefurulimab nie wykazywał farmakokinetyki zależnej od czasu.

Szczególne grupy pacjentów

Masa ciała

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że masa ciała ma istotny wpływ na farmakokinetykę gefurulimabu. Dawkowanie gefurulimabu zależy od kategorii masy ciała (patrz punkt 4.2).

Wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne oraz zaburzenia czynności nerek

Na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z gMG nie stwierdzono wpływu płci, wieku, rasy, pochodzenia etnicznego ani łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek (zakres eGFR: od 41,6 do 246 ml/min/1,73 m^2) na farmakokinetykę gefurulimabu. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym pacjentów poddawanych dializie).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na farmakokinetykę gefurulimabu.

Oczekuje się, że gefurulimab będzie eliminowany głównie na drodze katabolizmu, a umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę gefurulimabu. Brak wystarczających danych na temat wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa stosowania oraz toksyczności dawek wielokrotnych nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzano badań dotyczących rakotwórczości ani mutagenności.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

W rozszerzonym badaniu toksyczności dotyczącym rozwoju przed- i pourodzeniowego u małp cynomolgus nie stwierdzono działań związanych ze stosowaniem gefurulimabu u samic ani ich potomstwa. Nie zaobserwowano wpływu na przebieg ciąży, poród, rozwój zarodka i płodu, przeżywalność młodych, ich wzrost ani rozwój pourodzeniowy w warunkach ekspozycji zapewniającej co najmniej 10-krotny margines bezpieczeństwa w stosunku do dawek zalecanych dla ludzi.

W 21. dniu życia (okres pourodzeniowy) stężenie gefurulimabu w surowicy młodych wynosiło poniżej 3% stężenia w surowicy matek.

Nie przeprowadzono dedykowanych badań dotyczących wpływu gefurulimabu na płodność. Jednakże po wielokrotnym podawaniu leku małpom cynomolgus w dawkach skutkujących ekspozycją co najmniej 10-krotnie wyższą niż po zastosowaniu zalecanej dawki u ludzi, nie stwierdzono zmian histopatologicznych w narządach rozrodczych samców ani samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Chlorowodorek histydyny, jednowodny
Glicyna
Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę należy wyrzucić, jeżeli były pozostawione w temperaturze pokojowej (do 27 °C) przez dłużej niż 24 godziny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Klygefa 300 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony składa się ze strzykawki ze szkła typu I o pojemności 2 ml, wyposażonej w igłę ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G i długości 0,5 cala, ze sztywną osłoną

igły składającą się z elastomerowej osłonki igły oraz sztywnej osłony z polipropylenu. Strzykawka stanowi integralną część wstrzykiwacza.

Produkt leczniczy Klygefa jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 (4 opakowania po 1 sztuce) i 8 (4 opakowania po 2 sztuki) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Klygefa 300 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka składa się ze strzykawki ze szkła typu I o pojemności 2 ml, wyposażonej w igłę ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G i długości 0,5 cala, ze sztywną osłoną igły składającą się z elastomerowej osłonki igły oraz sztywnej osłony z polipropylenu.

Każda ampułko-strzykawka jest fabrycznie wyposażona w zabezpieczenie igły, nasadkę ochronną na palec oraz tłok.

Produkt leczniczy Klygefa jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 (4 opakowania po 1 sztuce) i 8 (4 opakowania po 2 sztuki) ampułko-strzykawek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po wyjęciu wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki z lodówki należy odczekać 45 minut, aż produkt osiągnie temperaturę pokojową, a dopiero potem wstrzyknąć lek.

Przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Klygefa należy ocenić wzrokowo, czy płyn jest przezroczysty do półprzezroczystego, ma barwę od lekko żółtej do żółtej, oraz upewnić się, że nie zawiera żadnych cząstek stałych. Nie używać po upływie terminu ważności lub w razie stwierdzenia uszkodzeń.

Nie wstrząsać i nie wystawiać na działanie wysokich temperatur.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2073/001
EU/1/26/2073/002
EU/1/26/2073/003
EU/1/26/2073/004
EU/1/26/2073/005
EU/1/26/2073/006
EU/1/26/2073/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2026

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12 listopada 2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.