

MONOGRAFIJA PROIZVODA

UKLJUČUJUĆI INFORMACIJE O LIJEKOVIMA PACIJENTA

PrANTHIM®

obiltoximab za injekciju

Otopina, 100 mg/ml, za intravensku infuziju

Monoklonsko antitijelo protiv Bacillus anthracis

ATC kod: J06BB22

„KANADSKO ZDRAVSTVO ODOBRILO JE PRODAJU OVOG IZVANREDNOG NOVOG LIJEKA ZA ODRASLE I DJEČJE PACIJENTE ZA LIJEČENJE INHALACIJSKOG ANTRAKSA UZROKOVANOG BACILLUS ANTHRACIS U KOMBINACIJI S ODGOVARAJUĆIM ANTIBAKTERIJSKIM LIJEKOVIMA I ZA PROFILAKSU INHALACIJSKOG ANTRAKSA KADA ALTERNATIVNE TERAPIJE NISU DOSTUPNE ILI NISU ODGOVARAJUĆE, NA TEMELJU OGRANIČENIH KLINIČKIH ISPITIVANJA NA LJUDIMA.“

Proizvođač:

Elusys Therapeutics, Inc.
4 Century Drive, apartman 260
Parsippany, NJ 07054
Sjedinjene Države

Datum početnog odobrenja:
30. srpnja 2020.

Uvezeno od strane:

Progress Therapeutics Inc.
14-320 Harry Walker Parkway Sjever
Newmarket, Ontario
Kanada, L3Y 7B4

Broj kontrole podnošenja: 230825

NEDAVNE VELIKE PROMJENE IZDAVAČKE KUĆE

Nije primjenjivo.

SADRŽAJ

NEDAVNE VEĆE PROMJENE NA IZDAVAČKOJ KUĆI	2
SADRŽAJ.....	2
DIO I: INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE	4
1 INDIKACIJE.....	4 1.1
Pedijatrija.....	4 1.2
Gerijatrija	4
2 KONTRAINDIKACIJE.....	5
3 OKVIR S OZBILJNIM UPOZORENJIMA I MJERAMA OPREZA.....	5
4 DOZIRANJE I PRIMJENA.....	5 4.1 Razmatranja
doziranja	5 4.2 Preporučena doza i prilagodba
doze.....	5 4.3 Razrjeđivanje..... 6 4.4
Primjena.....	7 4.5 Propuštena
doza.....	8
5 PREDOZIRANJE.....	8
6 OBLICI DOZIRANJA, JAČINE, SASTAV I PAKIRANJE	8
7 OPIS.....	8
8 UPOZORENJA I MJERE OPREZA	9 8.1 Posebne
populacije.....	9 8.1.1
Trudnice	9 8.1.2
Dojenje.....	9 8.1.3
Pedijatrija	9 8.1.4
Gerijatrija.....	10
9 NEŽELJENE REAKCIJE.....	10 9.1 Pregled
nuspojava.....	10 9.2 Nuspojave kliničkih ispitivanja.....
10 9.3 Manje česte nuspojave kliničkih ispitivanja.....	11 9.4 Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet..... 12
10 INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA.....	12 10.1
Pregled	12 10.2 Interakcije lijek-
lijek.....	12 10.3 Interakcije lijek-
hrana	12 10.4 Interakcije lijek-
biljka.....	12 10.5 Interakcije lijek-laboratorijski
testovi	12 10.6 Interakcije lijek-način života
12	

11 DJELOVANJE I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA	13
11.1 Mehanizam djelovanja.....	13
11.2 Farmakodinamika	13
11.3 Farmakokinetika.....	13
12 SKLADIŠTENJE, STABILNOST I ZBRINJAVANJE.....	14
13 POSEBNI UPUTE ZA RUKOVANJE.....	14
14 FARMACEUTSKE INFORMACIJE.....	15
15 KLINIČKA ISPITIVANJA.....	16
15.1 Dizajn ispitivanja i demografski podaci studije	16
16 DETALJNA FARMAKOLOGIJA.....	18
17 MIKROBIOLOGIJA.....	19
18 NEKLINIČKA TOKSIKOLOGIJA	20
INFORMACIJE O LIJEKOVIMA ZA PACIJENTE	21

DIO I: INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE

„KANADSKO ZDRAVSTVO ODOBRILO JE PRODAJU OVOG IZVANREDNOG NOVOG LIJEKA ZA ODRASLE I DJEČJE PACIJENTE ZA LIJEČENJE INHALACIJSKOG ANTRAKSA UZROKOVANOG BACILLUS ANTHRACIS U KOMBINACIJI S ODGOVARAJUĆIM ANTIBAKTERIJSKIM LIJEKOVIMA I ZA PROFILAKSU INHALACIJSKOG ANTRAKSA KADA ALTERNATIVNE TERAPIJE NISU DOSTUPNE ILI NISU ODGOVARAJUĆE, NA TEMELJU OGRANIČENIH KLINIČKIH ISPITIVANJA NA LJUDIMA.“

EUND 1 INDIKACIJE

ANTHIM® (obiltoksaximab za injekciju) indiciran je kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika za liječenje inhalacijskog antraksa uzrokovanog *Bacillus anthracis* u kombinaciji s odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

ANTHIM je indiciran za postekspozicijsku profilaksu inhalacijskog antraksa uzrokovanog *B. anthracis* kada alternativne terapije nisu dostupne ili nisu prikladne.

Učinkovitost ANTHIMA temelji se isključivo na studijama učinkovitosti na životinjskim modelima inhalacijskog antraksa.

Ograničenja upotrebe

ANTHIM se smije koristiti za profilaksu samo kada njegova korist za sprječavanje inhalacijskog antraksa nadmašuje rizik od preosjetljivosti i anafilaksije [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)].

ANTHIM se veže na zaštitnu antigensku (PA) komponentu toksina *B. anthracis*; nema izravno antibakterijsko djelovanje. Ne očekuje se da će ANTHIM prijeći krvno-moždanu barijeru i ne sprječava niti liječi meningitis. ANTHIM treba koristiti u kombinaciji s odgovarajućim antibakterijskim lijekovima.

1.1 Pedijatrija

Pedijatrija (<18 godina): Sigurnost i farmakokinetika lijeka ANTHIM proučavane su na zdravim odraslim dobrovoljcima. Nisu provedena istraživanja o sigurnosti ili farmakokinetici lijeka ANTHIM u pedijatrijskoj populaciji. Za određivanje režima doziranja intravenskom infuzijom za koje se predviđa da će pedijatrijskim bolesnicima pružiti izloženost usporedivu s opaženom izloženosti kod odraslih [vidjeti [Preporučena doza i prilagodba doze](#)].

1.2 Gerijatrija

Gerijatrija (≥ 65 godina): Klinička ispitivanja ANTHIM-a nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika. Ne preporučuje se prilagodba doze za pacijente u dobi od 65 godina.

2 KONTRAINDIKACIJE

ANTHIM je kontraindiciran kod pacijenata koji su preosjetljivi na ovaj lijek ili bilo koji sastojak u formulaciji, uključujući bilo koji nelijekoviti sastojak ili komponentu spremnika. Za potpuni popis [vidjeti [OBLICI DOZIRANJA, JAČINE, SASTAV I PAKIRANJE](#)].

OKVIR S 3 OZBILJNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA

Ozbiljna upozorenja i mjere opreza

Tijekom intravenske infuzije ANTHIM-a zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti i anafilaksije. Zbog rizika od preosjetljivosti i anafilaksije, ANTHIM treba davati u nadziranim uvjetima od strane osoblja obučenog i opremljenog za liječenje anafilaksije. Osobe koje primaju ANTHIM treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tijekom infuzije i određeno vrijeme nakon primjene.

Odmah prekinite infuziju ANTHIM-a i liječite na odgovarajući način ako se pojavi preosjetljivost ili anafilaksa [vidjeti [Primjena](#)].

EUND 4 DOZIRANJE I PRIMJENA

4.1 Razmatranja doziranja

- Prije primjene ANTHIMA premedikirajte difenhidraminom [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)]. • Prije primjene razrijedite injekciju u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida za injekcije, USP intravenska infuzija [vidjeti [Razrjeđivanje](#)].
- ANTHIM treba davati u nadziranim uvjetima od strane osoblja obučenog i opremljenog za liječiti anafilaksiju [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)].
- Pažljivo pratite osobe koje primaju ANTHIM zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tijekom infuzije i određeno vrijeme nakon primjene [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)].

4.2 Preporučena doza i prilagodba doze

Odrasli

- Preporučena doza ANTHIM-a kod odraslih bolesnika je jednokratna doza od 16 mg/kg primijenjeno intravenski tijekom 90 minuta (1 sat i 30 minuta) [vidjeti [DOZIRANJE I PRIMJENA](#)].

Pedijatrija (< 18 godina)

- Preporučena doza za pedijatrijske pacijente temelji se na tjelesnoj težini kao što je prikazano u [Tablici 1](#) ispod.

Tablica 1 Preporučena pedijatrijska doza ANTHIM-a (doziranje na temelju tjelesne težine)

Tjelesna težina	Doza
Više od 40 kg	16 mg/kg
Više od 15 kg do 40 kg	24 mg/kg
Manje od ili jednako 15 kg	32 mg/kg

- Preporučenu dozu ANTHIMA primijenite intravenozno tijekom 90 minuta (1 sat i 30 minuta) [vidjeti [DOZIRANJE I PRIMJENA](#)].

Nisu provedene studije o sigurnosti ili farmakokinetici lijeka ANTHIM u pedijatrijskoj populaciji. Preporuke za doziranje u [Tablici 1](#) izvedene su iz simulacija korištenjem populacijskog farmakokinetičkog pristupa osmišljenog kako bi se uskladio s opaženom izloženošću odraslih lijekova ANTHIM u dozi od 16 mg/kg [vidjeti [DJELOVANJE I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA, Farmakokinetika, Posebne populacije](#)].

4.3 Razrjeđivanje

Važne upute za pripremu:

- Prije pripreme infuzijske otopine držite bočice u njihovim kutijama kako biste zaštitili ANTHIM od svjetlosti. Bočice ANTHIM ne sadrže konzervans.
- Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije primjene, kad god to otopina i spremnik dopuštaju.
- Odbacite bočicu ako je otopina promijenila boju ili sadrži strane čestice osim nekoliko prozirnih do bijelih, proteinskih čestica [vidi [OPIS](#)].
- Ne tresite bočicu.

Priprema i razrjeđivanje u vrećici za infuziju

1. Izračunajte miligrame potrebne injekcije ANTHIM-a množenjem preporučene doze u mg/kg u [Tablici 2](#) s težinom pacijenta u kilogramima.
2. Izračunajte potreban volumen ANTHIM injekcije u mililitrima i broj bočica potrebnih za dozu dijeljenjem izračunate doze u miligramima (korak 1) s koncentracijom, 100 mg/mL. Svaka pojedinačna bočica omogućuje isporuku 6 mL ANTHIM-a.
3. Odaberite odgovarajuću veličinu vrećice 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekcije, USP. Izvucite volumen otopine iz vrećice jednak izračunatom volumenu u mililitrima ANTHIM-a u koraku 2 gore. Otopinu koja je izvučena iz vrećice bacite.
4. Izvucite potreban volumen ANTHIM injekcije (izračunat iz koraka 2) iz bočice(a) ANTHIM-a. Preostali neiskorišteni dio u bočici(ama) ANTHIM-a bacite [vidjeti [POSEBNE UPUTE ZA RUKOVANJE](#)].
5. Prebacite potreban volumen ANTHIM injekcije u odabranu infuzijsku vrećicu.
6. Pažljivo okrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu. Nemojte tresti.
7. Pripremljena otopina stabilna je 8 sati na sobnoj temperaturi od 20 °C do 25 °C ili 8 sati u hladnjaku na 2 °C do 8 °C [vidjeti [ČUVANJE, STABILNOST I ZBRINJAVANJE](#)].

Priprema i razrjeđivanje u štrcaljki za infuziju

1. Izračunajte miligrame potrebne injekcije ANTHIM-a množenjem preporučene doze u mg/kg u [Tablici 2](#) s težinom pacijenta u kilogramima.
2. Izračunajte potreban volumen ANTHIM injekcije u mililitrima i broj bočica

potrebna za dozu dijeljenjem izračunate doze u miligramima (korak 1) s koncentracijom, 100 mg/mL.

Svaka pojedinačna bočica omogućuje isporuku 6 mL ANTHIM-a.

3. Odaberite špricu odgovarajuće veličine za ukupni volumen infuzije koji će se primijeniti.
4. Pomoću odabrane štrcaljke povucite potreban volumen ANTHIM injekcije (izračunato iz koraka 2). Odbacite neiskorišteni dio koji je preostao u bočici(ama) ANTHIM-a [vidjeti [POSEBNE UPUTE ZA RUKOVANJE](#)].
5. Izvucite odgovarajuću količinu 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju, USP, kako biste pripremili ukupni volumen infuzije naveden u [Tablici 2](#).
6. Lagano promiješajte otopinu. Nemojte tresti.
7. Nakon što se pripremi razrijeđena otopina ANTHIMA, odmah je primijenite prema brzini infuzije u [Tablici 2](#). Ne čuvajte otopinu u štrcaljki [vidjeti [ČUVANJE, STABILNOST I ODLAGANJE](#)]. Neiskorišteni proizvod bacite [vidjeti [POSEBNE UPUTE ZA RUKOVANJE](#)].

4.4 Administracija

ANTHIM treba primjenjivati u odgovarajuće nadziranim okruženjima koja su opremljena za liječenje anafilaksije [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)].

Razrijedite ANTHIM injekciju prije intravenske primjene ANTHIM-a pomoću vrećice ili štrcaljke za infuziju [vidjeti [Razrjeđivanje](#)].

Nakon pripreme vrećice ili štrcaljke za infuziju, primijenite infuzijsku otopinu pomoću linijskog filtera od 0,22 mikrona brzinom infuzije opisanom u [Tablici 2](#) [vidjeti [Primjena](#)].

Nisu poznate nekompatibilnosti između ANTHIM-a i infuzijskih vrećica od polivinilklorida (PVC) ili poliolefina, te setova za primjenu obloženih PVC-om ili polietilenom. U nedostatku studija kompatibilnosti, ANTHIM se ne smije miješati s drugim lijekovima. Nemojte dodavati ili istodobno infuzirati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.

Tablica 2 Doza ANTHIM-a, ukupni volumen infuzije i brzina infuzije prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina (doziranje na temelju težine)	Ukupni volumen infuzije	Brzina infuzije
Pedijatrija veća od 40 kg ili odrasli (16 mg/kg)		
Više od 40 kg Pedijatrija	250 ml	167 mL/h
više od 15 kg do 40 kg (24 mg/kg)		
31 kg do 40 kg 250 mL 16 kg do 30 kg 100 mL Pedijatrija		167 mL/h
15 kg ili manje (32 mg/kg)		67 mL/h
11 kg do 15 kg 100 mL 5 kg do 10 kg 50 mL 3,1 kg do 4,9 kg 25 mL 2,1 kg do 3 kg 20 mL 1,1 kg do 2 kg 15 mL 1 kg ili manje		
		17 mL/h
		13,3 mL/h
		10 mL/h
	7 ml	4,7 mL/h

Razrijeđeni ANTHIM primijenite intravenoznom infuzijom tijekom 1 sata i 30 minuta. Pažljivo pratite pacijente zbog znakova i simptoma preosjetljivosti tijekom infuzije i određeno vrijeme nakon primjene [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)]. Odmah prekinite infuziju .

i liječiti na odgovarajući način ako se pojavi preosjetljivost ili anafilaksa.

Pacijente treba pomno pratiti zbog znakova i simptoma preosjetljivosti tijekom infuzije i najmanje jedan sat nakon primjene [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)].

U kliničkim ispitivanjima ANTHIM-a infuzije su prekinute kod osoba koje su razvile reakciju preosjetljivosti. U slučaju da osoba izložena antraksu razvije reakciju na infuziju, brzina infuzije može se usporiti ili infuzija prekinuti. Međutim, treba pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi usporavanja ili nastavka infuzije. Infuziju treba odmah i trajno prekinuti ako se pojavi teška preosjetljivost, poput anafilaksije, centralne cijanoze, bronhospazma ili akutnog respiratornog distres sindroma, generaliziranih urtikarijskih reakcija ili simptomatske hipertenzije [vidjeti [UPOZORENJA I MJERE OPREZA](#)].

Na kraju intravenske infuzije isperite liniju s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida za injekciju, USP.

4.5 Propuštena doza

Nije primjenjivo.

5 PREDOZIRANJE

Nema kliničkog iskustva s predoziranjem ANTHIM-om. U slučaju predoziranja, pratite pacijente zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava.

Za liječenje sumnje na predoziranje lijekovima obratite se regionalnom centru za kontrolu trovanja.

6 DOZIRNIH OBLIKA, JAČINA, SASTAVA I PAKIRANJA

Tablica 3 – Oblici doziranja, jačine, sastav i pakiranje.

Ruta od Administracija	Oblik doziranja / Snaga/Sastav	Neljekoviti sastojci
Intravenska infuzija Bočica	s otopinom od 600 mg obiltoksaksimaba/6 mL (100 mg/mL)	<ul style="list-style-type: none"> • Klorovodična kiselina • L-histidin • Polisorbat 80 • Natrijev hidroksid • Sorbitol • Voda za injekcije

7 OPIS

ANTHIM je himerno (humano-mišje) monoklonsko antitijelo imunoglobulina G1κ (IgG1κ).

ANTHIM veže zaštitni antigen (PA) toksina B. anthracis s konstantom afinitetne ravnotežne disocijacije (Kd) od 0,33 nM.

ANTHIM injekcija je sterilna, bez konzervansa, bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta do

blijedo smeđe-žuta otopina koja može sadržavati nekoliko prozirnih do bijelih proteinskih čestica u bočicama za jednokratnu upotrebu. ANTHIM je dostupan u sljedećoj konfiguraciji pakiranja:

Kutija: Sadrži jednu (1) bočicu s jednom dozom ANTHIM-a 600 mg/6 mL.

8 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

Molimo pogledajte Okvir s ozbiljnim upozorenjima i mjerama opreza na početku 1. dijela: Informacije za zdravstvene djelatnike.

Preosjetljivost

U tri klinička ispitivanja sigurnosti lijeka ANTHIM, reakcije preosjetljivosti zabilježene su u 30/320 (9,4%) zdravih ispitanika koji su primili ANTHIM, u usporedbi s 4/70 (5,7%) zdravih ispitanika koji su primili placebo. Jedan slučaj anafilaksije dogodio se kod ispitanika koji je primio ANTHIM.

Reakcije preosjetljivosti zabilježene u kliničkim ispitivanjima uključuju osip, urtikariju, svrbež, kašalj, disfoniju, dispneju, cijanozu, vrtoglavicu, nelagodu u prsima i anafilaktičku reakciju.

Zbog rizika od preosjetljivosti i anafilaksije, ANTHIM treba primjenjivati u nadziranim uvjetima od strane osoblja obučenog i opremljenog za liječenje anafilaksije. Pacijente treba pomno pratiti tijekom cijelog razdoblja infuzije i određeno vrijeme nakon primjene.

Ako se pojavi anafilaksa ili reakcije preosjetljivosti, odmah prekinite infuziju i primijenite odgovarajuće liječenje.

[vidjeti [Primjena](#)]

Pacijenti trebaju biti premedikirani difenhidraminom prije primjene ANTHIMA [vidjeti [DOZIRANJE I PRIMJENA](#) te [NUSPOJAVE](#)]. Premedikacija difenhidraminom ne sprječava anafilaksiju i može prikriti ili odgoditi pojavu simptoma preosjetljivosti.

8.1 Posebne populacije

8.1.1 Trudnice

Nisu provedene adekvatne i dobro kontrolirane studije na trudnicama. Budući da studije reprodukcije na životinjama ne predviđaju uvijek ljudski odgovor, ANTHIM treba koristiti tijekom trudnoće samo ako je to očito potrebno.

8.1.2 Dojenje

ANTHIM nije procijenjen kod dojlja. Nije poznato izlučuje li se ANTHIM u majčino mlijeko. Obavijestite dojilju da učinci lokalne gastrointestinalne i sistemske izloženosti ANTHIM-u na dojenče nisu poznati.

8.1.3 Pedijatrija

Pedijatrija (<18 godina): Kao i kod odraslih, učinkovitost lijeka ANTHIM kod pedijatrijskih bolesnika temelji se isključivo na studijama učinkovitosti na životinjskim modelima inhalacijskog antraksa. Nisu provedene studije o sigurnosti ili farmakokinetici lijeka ANTHIM u pedijatrijskoj populaciji. Budući da je izloženost zdrave djece

ANTHIM nije etičan, korišten je populacijski farmakokinetički pristup za izvođenje intravenskih režima doziranja za koje se predviđa da će pedijatrijskim pacijentima pružiti izloženost usporedivu s opaženom izloženosti kod odraslih koji primaju 16 mg/kg. Doza za pedijatrijske pacijente temelji se na težini [vidjeti [Preporučena doza i prilagodba doze](#)].

8.1.4 Gerijatrija

Gerijatrija (65 godina): Klinička ispitivanja ANTHIMA nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 godina i više kako bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika. Od 320 ispitanika u kliničkim ispitivanjima ANTHIMA, 9,4% (30/320) bilo je u dobi od 65 godina i više, dok je 2% (6/320) bilo u dobi od 75 godina i više. Nije potrebna promjena doziranja za pacijente u dobi od 65 godina [vidjeti [DJELOVANJE I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA, Farmakokinetika](#)].

EUND 9 NEŽELJENIH REAKCIJA

9.1 Pregled nuspojava

Prikazani sigurnosni profil temelji se na analizi triju sigurnosnih studija ANTHIMA. Ukupno 320 zdravih ispitanika primilo je jednu ili dvije intravenske doze ANTHIMA od 16 mg/kg. Najčešće prijavljene nuspojave bile su svrbež, osip, kašalj, oticanje mjesta infuzije, urtikarija i bol na mjestu injekcije.

9.2 Neželjene reakcije kliničkog ispitivanja

Budući da se klinička ispitivanja provode pod vrlo specifičnim uvjetima, stope nuspojava uočene u kliničkim ispitivanjima možda ne odražavaju stope uočene u praksi i ne bi se trebale uspoređivati sa stopama u kliničkim ispitivanjima drugog lijeka. Informacije o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja korisne su za identificiranje nuspojava povezanih s lijekom i za približno određivanje stopa.

Sigurnost lijeka ANTHIM proučavana je samo na zdravim dobrovoljcima. Nije proučavan na pacijentima s inhalacijskim antraksom.

Sigurnost lijeka ANTHIM procijenjena je kod 320 zdravih ispitanika liječenih jednom ili više intravenskih doza od 16 mg/kg u tri klinička ispitivanja. Ispitivanje 1 bilo je placebo kontrolirano ispitivanje koje je procjenjivalo jednokratnu dozu lijeka ANTHIM u odnosu na placebo (210 ispitanika primilo je ANTHIM, 70 placebo). Ispitivanje 2 bilo je ispitivanje s ponovljenim dozama u kojem je 70 ispitanika primilo prvu dozu, a 34 i 31 ispitanik primili su drugu dozu lijeka ANTHIM u razmaku od 2 tjedna ili 4 mjeseca. Ispitivanje 3 bilo je ispitivanje interakcije lijekova jednokratne doze lijeka ANTHIM s ciprofloksacinom kod 40 ispitanika (20 ispitanika primilo je samo ANTHIM, a 20 ispitanika primalo je ANTHIM plus ciprofloksacin tijekom 9 dana).

Ukupna sigurnost lijeka ANTHIM procijenjena je kao integrirani sažetak ova tri klinička ispitivanja. Od 320 ispitanika koji su primili ANTHIM, 250 je primilo pojedinačne doze, 34 je primilo 2 doze u razmaku od 2 tjedna, a 31 je primio 2 doze u razmaku od 4 mjeseca. Ispitanici su bili u dobi od 18 do 79 godina, 54,4% bili su muškarci, 70% bijelci, 25,9% crnci/ Afroamerikanci, 1,9% američki Indijanci/domoroci Aljaske, 0,9% Azijati i 9,7% Hispanoamerikanci.

Tablica 4 prikazuje nuspojave koje su se pojavile u 0,5% zdravih ispitanika koji su primili jednu dozu ANTHIM-a (16 mg/kg IV) i to češće nego u onih koji su primali placebo.

Tablica 4 Nuspojave uočene kod 0,5% zdravih odraslih ispitanika izloženih lijeku za pojedinačnu dozu ANTHIM-a 16 mg/kg IV i češće od placeba

	ANTIM n = 320 (%)	Placebo n = 70 (%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Bol na mjestu infuzije	7 (2,2)	0
Oticanje mjesta infuzije	8 (2,5)	0
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		
Bol u ekstremitetima	5 (1,6)	1 (1,4)
Poremećaji živčanog sustava		
Vrtoglavica	3 (0,9)	0
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Kašalj	9 (2,8)	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Svrab	11 (3,4)	1 (1,4)
Urtikarija	7 (2,2)	0
Osip	10 (3,1)	2 (2,9)

9.3 Manje uobičajene nuspojave kliničkih ispitivanja

Donji popis predstavlja nuspojave povezane s lijekom zabilježene kod manje od 0,5% zdravih odraslih ispitanika izloženih jednoj dozi ANTHIM-a od 16 mg/kg IV i češće nego kod placeba.

Srčani poremećaji: cijanoza

Poremećaji uha i labirinta: nelagoda u uhu

Poremećaji oka: fotofobija

Gastrointestinalni poremećaji: suha usta, bol u usnama

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene: umor, nelagoda u prsima, bol u prsima koja nije uzrokovana srcem, osjetljivost, bol na mjestu uboda žile

Poremećaji imunološkog sustava: anafilaktička reakcija, preosjetljivost

Pretrage: smanjen broj limfocita, smanjen broj neutrofila, smanjen broj bijelih krvnih stanica

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva: grčevi mišića, trzanje mišića, mialgija, bol u čeljusti

Poremećaji živčanog sustava: posturalna vrtoglavica, hipoestezija, letargija, migrena s aurom

Psihijatrijski poremećaji: nemir

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: suho grlo, disfonija, dispneja, začepljenost nosa, začepljenost sinusa

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: alergijski dermatitis, ekfolijacija kože

Vaskularni poremećaji: crvenilo, bljedilo, flebitis, površinski flebitis

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Razvoj anti-ANTHIM antitijela procijenjen je kod svih ispitanika koji su primili pojedinačne i dvostruke doze ANTHIM-a u studijama 1, 2 i 3. Osam ispitanika (2,5%) koji su primili barem jednu dozu IV ANTHIM-a bili su pozitivni na odgovor antiterapijskim antitijelima (ATA) koji se pojavio tijekom liječenja.

Kvantitativni titri bili su niski, u rasponu od 1:20 do 1:320. Nije bilo dokaza o promijenjenom farmakokinetičkom ili toksičnom profilu u ispitanika s razvojem ATA.

9.4 Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

Nema dostupnih podataka nakon stavljanja lijeka u promet.

10 INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA

10.1 Pregled

Interakcije s drugim lijekovima nisu utvrđene.

10.2 Interakcije lijekova

Jedna klinička studija pokazala je da istodobna primjena 16 mg/kg ANTHIM-a intravenski s intravenskim ili oralnim ciprofloksacinom kod ljudi nije promijenila farmakokinetiku obiltoksaksimaba.

Interakcije lijekova između ANTHIM-a i cjepiva protiv antraksa nisu procijenjene u nekliničkim i kliničkim studijama.

10.3 Interakcije lijekova i hrane

Interakcije s hranom nisu utvrđene.

10.4 Interakcije lijekova i biljaka

Interakcije s biljnim proizvodima nisu utvrđene.

10.5 Interakcije lijekova i laboratorijskih testova

Izloženost ANTHIM-u može utjecati na serološke testove za antraks.

10.6 Interakcije lijekova i načina života

Nisu provedena ispitivanja o učincima obiltoksaksimaba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, iako farmakološka aktivnost i nuspojave zabilježene do danas upućuju na to da obiltoksaksimab može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

budući da se nakon primjene mogu pojaviti glavobolja, vrtoglavica i umor [vidjeti [Nuspojave kliničkih ispitivanja](#)].

11 DJELOVANJE I KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

11.1 Mehanizam djelovanja

Obiltoximab je monoklonsko antitijelo koje se veže na zaštitni antigen B. anthracis [vidi [MIKROBIOLOGIJA](#)].

11.2 Farmakodinamika

Ne postoje farmakodinamičke (PD) studije ANTHIM-a na ljudima. In vitro studija pokazala je da se ANTHIM veže na slobodnu PA s konstantom afinitetne ravnotežne disocijacije (Kd) od 0,33 nM.

Kod kunića i majmuna kojima su inhalacijom dane letalne doze spora B. anthracis, nakon tretmana s ANTHIM-om uočeno je povećanje preživljavanja ovisno o dozi. Izloženost sporama B. anthracis rezultirala je povećanjem koncentracija PA u serumu kunića NZW i cynomolgus makakija. Nakon tretmana s ANTHIM-om došlo je do smanjenja koncentracija PA kod većine preživjelih životinja. Koncentracije PA kod životinja koje su primale placebo kontinuirano su se povećavale s fatalnim ishodima.

11.3 Farmakokinetika

Tablica 5 - Sažetak farmakokinetičkih parametara obiltoksaksimaba u zdravih ispitanika

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (d)	t _½ (d)	AUC ₀₋ (µg.d/mL)	CL (L/d)	V _d (L)
Prosječna vrijednost jednokratne doze (SD)*	400 (91.2)	0,0782 (0,0674-1,01)	20.2 (5.26)	5170 (1360)	0,270 (0,0886)	7.41 (1,90)

*medijan i raspon su navedeni za T_{max}

Apsorpcija: Farmakokinetika obiltoksaksimaba je linearna u rasponu doza od 4 mg/kg (0,25 puta najniža preporučena doza) do 16 mg/kg nakon jednokratne intravenske primjene u zdravih ispitanika.

Nakon jednokratne intravenske primjene ANTHIM-a od 16 mg/kg u zdravih muških i ženskih ispitanika, srednja vrijednost C_{max} i AUC_{inf} iznosila je 400 ± 91,2 mcg/mL odnosno 5170 ± 1360 mcg•dan/mL.

Distribucija: Srednji volumen distribucije obiltoksaksimaba u stanju dinamičke ravnoteže bio je veći od volumena plazme, što upućuje na određenu distribuciju u tkivima.

Metabolizam: Formalne studije metabolizma i izlučivanja nisu provedene s ANTHIM-om.

Monoklonska antitijela se općenito kataboliziraju proteazama na male peptide i aminokiseline koje se potom ugrađuju u endogeni bazen ili izlučuju.

Eliminacija: Vrijednosti klirensa bile su mnogo manje od brzine glomerularne filtracije, što ukazuje na to da praktički ne postoji bubrežni klirens obiltoksaksimaba.

Budući da se učinkovitost ANTHIM-a ne može procijeniti kod ljudi, potrebna je usporedba izloženosti ANTHIM-u postignute kod zdravih ljudi s onima uočenim na životinjskim modelima inhalacijskog antraksa u studijama terapijske učinkovitosti kako bi se podržao režim doziranja od 16 mg/kg IV kao pojedinačna doza za liječenje inhalacijskog antraksa kod ljudi. Na temelju uočenih i simuliranih podataka, ljudi postižu sličnu C_{max} obiltoksaksimaba i veću AUC_{inf}.

nakon jednokratne intravenske doze od 16 mg/kg u usporedbi s izloženošću postignutom kod novozelandskih kunića i cynomolgus makakija.

Posebne populacije i stanja

Pedijatrija: ANTHIM PK nije procijenjen kod djece.

Gerijatrija, spol i etničko podrijetlo: Farmakokinetika ANTHIM-a procijenjena je putem populacijske farmakokinetične analize korištenjem uzoraka seruma od 303 zdrava odrasla ispitanika koji su primili jednu intravensku dozu u 3 klinička ispitivanja. Na temelju ove analize, dob (stariji u odnosu na mlade), spol (ženski u odnosu na muškarce) i rasa (nebijelci u odnosu na bijelce) nisu imali značajan utjecaj na farmakokinetičke parametre za ANTHIM.

Studije interakcije lijekova

Ciprofloksacin

U otvorenoj studiji koja je procjenjivala učinak ciprofloksacina na farmakokinetiku obiltoksaksimaba u zdravih odraslih muških i ženskih ispitanika (studija 3), primjena 16 mg/kg intravenske infuzije ANTHIM-a prije intravenske infuzije ciprofloksacina ili oralne tablete ciprofloksacina dva puta dnevno nisu promijenile farmakokinetiku obiltoksaksimab. [vidjeti [INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA](#)].

12 SKLADIŠTENJE, STABILNOST I ZBRINJAVANJE

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.

Ne zamrzavati. Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina u vrećici za infuziju: kemijska, fizikalna i mikrobna stabilnost tijekom upotrebe dokazana je tijekom 8 sati na sobnoj temperaturi (20-25 °C) ili u hladnjaku na (2-8 °C).

Razrijeđena otopina u štrcaljki za infuziju: nakon što se pripremi razrijeđena otopina ANTHIM-a, odmah je primijenite. Ne čuvajte otopinu u štrcaljki. Neiskorišteni proizvod bacite.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u [odjeljku Razrjeđivanje](#).

13 POSEBNI UPUTE ZA RUKOVANJE

Bočica za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

DIO II: ZNANSTVENE INFORMACIJE

14 FARMACEUTSKE INFORMACIJE

Ljekovita tvar

Uobičajeni naziv: Obiltoximab

Kemijski naziv: Imunoglobulin G1, anti - (zaštitni antigen antraksa Bacillus anthracis) (teški lanac monoklonskog obiltoximaba humanog Mus musculus), disulfid s dimerom monoklonskog obiltoximaba κ-lanca humanog Mus musculus

Molekularna formula: Primarni slijed aminokiselina: bez C-terminalnog lizinskog odsječka i N-terminalne modifikacije:

H lanac: C2,187H3,395N58 O674S16

Lk lanac: C1,035H1,618N284O337S6

Strukturna formula: obiltoximab je deimunizirani IgG1. Sekvence gena VH i VL antitijela obiltoximaba konstruirane su iz mišjeg monoklonskog antitijela (14B7). Mišji geni 14B7 VH i VL konstruirani su za smanjenu imunogenost i povećani afinitet vezanja specifičnim mutacijama sekvence.

Kompletna molekula: 2 H lanca + 2 laka kappa (κ) lanca

Ima približnu molekularnu težinu od 148 kDa.

Sljedeće informacije o aminokiselinskoj sekvenci obiltoximaba prikazuju varijabilne i konstantne regije, regije koje određuju komplementarnost (CDR), inter- i intra-lančane disulfidne mostove za teški i laki lanac te mjesto glikozilacije smješteno u teškom lancu.

Aminokiselinska sekvenca teškog lanca Obiltoximaba

QVQLQQSGPELKKPGASVKVSCKDSGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLEWIGRIYPGDGDNTNYNGKFQGRVTI
TADKSSSTAYMELSSLRSEDAVYFCARSGLLRYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKE
PKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPG

Aminokiselinska sekvenca lakog lanca Obiltoximab κ

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIRNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLLPGVPSRFSGSGSGTDYSL
TISSEEQEDIGTYFCQQGNTLPWTFGQGTKEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Fizikalno-kemijska svojstva: Obiltoximab je himerno monoklonsko antitijelo (mAb) IgG1κ koje se veže na PA komponentu toksina B. anthracis .

Karakteristike proizvoda ANTHIM

je himerno (humano-mišje) monoklonsko antitijelo imunoglobulina G1κ (IgG1κ).

ANTHIM se proizvodi u mišjim GS-NS0 stanicama mijeloma tehnologijom rekombinantne DNA.

ANTHIM veže zaštitni antigen (PA) toksina B. anthracis s konstantom afinitetne ravnotežne disocijacije (Kd) od 0,33 nM.

15 KLINIČKIH ISPITIVANJA

„KANADSKO ZDRAVSTVO ODOBRILO JE PRODAJU OVOG IZVANREDNOG NOVOG LIJEKA ZA ODRASLE I DJEČJE PACIJENTE ZA LIJEČENJE INHALACIJSKOG ANTRAKSA UZROKOVANOG BACILLUS ANTHRACIS U KOMBINACIJI S ODGOVARAJUĆIM ANTIBAKTERIJSKIM LIJEKOVIMA I ZA PROFILAKSU INHALACIJSKOG ANTRAKSA KADA ALTERNATIVNE TERAPIJE NISU DOSTUPNE ILI NISU ODGOVARAJUĆE, NA TEMELJU OGRANIČENIH KLINIČKIH ISPITIVANJA NA LJUDIMA.“

Budući da nije izvedivo ili etično provoditi kontrolirana klinička ispitivanja na ljudima s inhalacijskim antraksom, učinkovitost ANTHIMA za liječenje inhalacijskog antraksa temelji se na studijama učinkovitosti na novozelandskim kunićima i cynomolgus makakima [vidjeti [DETALJNA FARMAKOLOGIJA](#)]. Sigurnost ANTHIMA proučavana je samo na zdravim dobrovoljcima.

15.1 Dizajn ispitivanja i demografski podaci studije

Tablica 6 Sažetak demografskih podataka pacijenata za klinička ispitivanja na zdravim dobrovoljcima

Studija br.	Dizajn ispitivanja	Doziranje, način primjene i trajanje	Ispitanici (n)	Prosječna dob (Raspon)	Seks
AH104	Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija s jednom dozom	ANTHIM 16 mg/kg ili podudaranje Placebo; Intravenska infuzija tijekom 90 minuta (± 5 minuta)	280 ANTIM: 210 Placebo: 70	42,2 (18-79)	Muško 144 (51,4%) Žene 136 (48,6%)

Studija br.	Dizajn ispitivanja	Doziranje, način primjene i trajanje	Ispitanici (n)	Prosječna dob (Raspon)	Seks
AH109	Dvostruka doza: Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija s ponovljenim dozama s dvije intravenske doze ANTHIM ili s razmakom od 14 ili 120 dana	(grupa s razmakom od 2 tjedna): ANTHIM 16 mg/kg na 1. i 14. dan i placebo na Dan 120 ili (skupina s razmakom od 4 mjeseca): ANTHIM 16 mg/kg na 1. i 120. dan te placebo 14. dan; Intravenska infuzija tijekom 90 minuta (\pm 5 minuta)	70 Razmak od 2 tjedna: 35 4 mjeseca razmaka: 35	43,1 (19-78) Muško	44 (62,9%) Žene 26 (37,1%)
AH110	Randomizirano, otvoreno, paralelna skupina, interakcija lijekova studija s ciprofloksacinom	ANTHIM 16 mg/kg ili ANTHIM 16 mg/kg + 400 mg ciprofloksacina 1. dan, nakon čega slijedi oralni ciprofloksacin (750 mg) svakih 12 sati od 2. do 8. dana i ujutro 9. dana; Intravenska infuzija tijekom 90 minuta (\pm 5 minuta)	40 ANTHIM: 20 ANTHIM + cipro: 20	33 (18-60)	Muško 24 (60,0%) Žene 16 (40,0%)

Studija AH104 bila je dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana, multicentrična studija osmišljena za procjenu sigurnosti, podnošljivosti, farmakokinetike i imunogenosti doze od 16 mg/kg ANTHIM-a. primijenjeno kao 90-minutna intravenska infuzija. Ukupno je randomizirano 280 ispitanika: 210 u ANTHIM skupinu i 70 u placebo skupinu.

Studija AH109 bila je dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija faze 1 za istraživanje

sigurnost, podnošljivost, farmakokinetika i imunogenost ponovljene primjene (dvije doze) intravenskog ANTHIM-a 16 mg/kg kod odraslih dobrovoljaca. Ukupno 70 ispitanika nasumično je raspoređeno u skupinu koja je primala ispitivani lijek, 35 u skupinu A (16 mg/kg ANTHIM-a 1. dana / 16 mg/kg ANTHIM-a 14. dana / placebo 120. dana) i 35 u skupinu B (16 mg/kg ANTHIM-a 1. dana / placebo 14. dana / 16 mg/kg ANTHIM-a 120. dana).

Studija AH110 bila je otvorena, randomizirana studija s paralelnim skupinama provedena kako bi se procijenilo sigurnost, podnošljivost i farmakokinetika intravenske doze ANTHIM-a od 16 mg/kg samostalno i u prisutnosti ciprofloksacin (400 mg intravenski 1. dana, zatim 750 mg ciprofloksacina dva puta dnevno oralno od 2. dana do jutro 9. dana) primijenjeno odraslim ispitanicima. U ovoj studiji randomizirano je četrdeset ispitanika, 20 po skupini.

Rezultati studija sigurnosti prikazani su u odjeljku [Nuspojave kliničkih ispitivanja](#).

16 DETALJNA FARMAKOLOGIJA

Pregled

Budući da nije izvedivo ili etično provoditi kontrolirana klinička ispitivanja na ljudima s inhalacijskim antraksom, učinkovitost ANTHIM-a za liječenje inhalacijskog antraksa temelji se na studijama učinkovitosti na novozelandskim kunićima i cynomolgus makakima. Studije učinkovitosti na životinjama provode se pod vrlo različitim uvjetima, tako da se stope preživljavanja uočene u studijama na životinjama ne mogu izravno uspoređivati između studija i možda ne odražavaju stope uočene u kliničkoj praksi.

Učinkovitost lijeka ANTHIM u liječenju inhalacijskog antraksa proučavana je na modelu inhalacijskog antraksa kod zečeva i cynomolgus majmuna iz Novog Zaljeva. Životinje su izložene aerosoliziranim sporama B. anthracis (soj Ames) u dozi od približno 200xLD₅₀ kako bi se postigla 100%-tna smrtnost ako se ne liječi. U većini studija učinkovitost kod životinja određena je na temelju preživljavanja 28. dana.

Studije učinkovitosti ANTHIM-a na životinjama uključivale su studije o aktiviranju lijeka nakon početka liječenja (trigger-to-treat) i studije post-ekspozicijske profilakse. U studijama o aktiviranju lijeka nakon početka liječenja, životinje su primale tretman nakon što su pokazale kliničke znakove ili simptome sistemskog antraksa. U studijama post-ekspozicijske profilakse inhalacijskog antraksa, životinje su liječene prije razvoja simptoma.

Studije o pokretanju liječenja (trigger-to-treat)

Provedene su četiri studije trigger-to-treat (dvije na kunićima i dvije na majmunima) kako bi se procijenila učinkovitost ANTHIM-a u dozi od 16 mg/kg. Studije trigger-to-treat procijenile su liječenje ANTHIM-om nakon uspostavljene infekcije kod životinja, što je dokazano prisutnošću zaštitnog antigena u cirkulaciji i razvojem vrućice (samo kod kunića). Liječenje je odgođeno (raspon 26-40 sati nakon infekcije) kako bi se bolest mogla uspostaviti. Rezultati su pokazali da je jedna doza ANTHIM-a povećala stopu preživljavanja.

Tablica 7 Stopa preživljavanja u studijama monoterapije, sve randomizirane životinje pozitivne na bakteriemiju [B. anthracis] prije liječenja

Životinja	Studija	Stopa preživljavanja na 28. dan ¹ p-vrijednost ²		95% CI ³	
		Placebo ANTHIM 16 mg/kg IV			
Cynomolgus Makaki	AP202 ⁴	0 (0/17)	31% (5/16) 35% (6/17)	0,0085 0,0055	0,08, 0,59 0,11, 0,62
	AP204	6% (1/16)	47% (7/15)	0,0068	0,09, 0,68
Novi Zvezdni Vets Zečevi	AR021	0 (0/9)	93% (13/14)	0,0010	0,59, 1,00
	AR033	0 (0/13)	62% (8/13)	0,0013	0,29, 0,86

IV: intravenski, CI: interval pouzdanosti

¹ Preživljavanje procijenjeno 28 dana nakon izlaganja sporama

² p-vrijednost je dobivena jednostranim Boschloo testom (s Berger-Boosovom modifikacijom $\gamma=0,001$) u usporedbi s placebo

³ Točan 95%-tni interval pouzdanosti razlike u stopama preživljavanja

⁴ ANTHIM proizvoda proizvedena u dva različita pogona testirana su u dva odvojena tima za liječenje

Učinkovitost ANTHIM-a primijenjenog u kombinaciji s antibioticima (levofloksacin, ciprofloksacin, doksiciklin) za liječenje životinja sa sistemskom bolešću antraksa (30-96 sati nakon izazivanja spora) procijenjena je na kunićima i majmunima. ANTHIM primijenjen u kombinaciji s antibakterijskim lijekovima rezultirao je većim ishodom preživljavanja nego sama antibakterijska terapija u više studija u kojima su ANTHIM i antibakterijska terapija davani u različitim dozama i vremenima liječenja.

Studija postekspozicijske profilakse

Jedna studija na majmunima procijenila je profilaktičko liječenje nakon izlaganja zarazi s ANTHIM-om 16 mg/kg primijenjenim intramuskularno 18, 24 ili 36 sati nakon izlaganja sporama. Stope preživljavanja bile su 6/6 (100%) nakon 18 sati, 5/6 (83%) nakon 24 sata i 3/6 (50%) nakon 36 sati.

Jedna studija na majmunima procijenila je neposrednu profilaksu prije izlaganja s ANTHIM-om 16 mg/kg primijenjenim intramuskularno 24, 48 ili 72 sata prije izlaganja sporama antraksa. Stope preživljavanja na kraju studije (56 dana) bile su 14/14 (100%) nakon 24 sata, 14/14 (100%) nakon 48 sati i 15/15 (100%) nakon 72 sata.

17 MIKROBIOLOGIJA

Mehanizam djelovanja

Obiltoksaksimab je monoklonsko antitijelo koje veže slobodnu PA s konstantom afinitetne ravnotežne disocijacije (K_d) od 0,33 nM. Obiltoksaksimab inhibira vezanje PA za njegove stanične receptore, sprječavajući unutarstanični ulazak letalnog faktora antraksa i faktora edema, enzimskih komponenti toksina odgovornih za patogene učinke antraks toksina.

Aktivnost in vitro i in vivo

Obiltoksaksimab se in vitro veže na PA iz sojeva Ames, Vollum i Sterne B. anthracis.

Obiltoksaksimab se veže na epitop na PA koji je očuvan u svim prijavljenim sojevima B.

antracis.

In vitro studije provedene na stanicama, korištenjem mišjih makrofaga, sugeriraju da obiltoxaximab neutralizira toksične učinke letalnog toksina, kombinacije PA + letalnog faktora.

Studije učinkovitosti in vivo na novozelandskim kunićima i makakima cynomolgusima izloženima sporama Amesovog soja B. anthracis inhalacijskim putem pokazale su povećanje preživljavanja ovisno o dozi nakon liječenja ANTHIM-om. Izloženost sporama B. anthracis rezultirala je povećanjem koncentracija PA u serumu novozelandskih kunića i makakija cynomolgusima. Nakon liječenja ANTHIM-om došlo je do smanjenja koncentracija PA kod većine preživjelih životinja. Koncentracije PA kod životinja koje su primale placebo povećavale su se sve do smrti [vidjeti [DETALJNA FARMAKOLOGIJA](#)].

18 NEKLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti

Studije karcinogenosti, genotoksičnosti i plodnosti nisu provedene s obiltoxaximabom.

Toksikologija i/ili farmakologija životinja

Lezije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (bakterije, upala, krvarenje i povremeno nekroza) uočene su kod nepreživjelih novozelandskih kunića i cynomolgus makakija zaraženih antraksom kojima je intravenski primijenjen obiltoksaksimab (4 mg/kg) ili u kontrolnoj skupini u vrijeme potvrde bolesti. Nije utvrđena povezanost između doze i odgovora na histopatologiju mozga. Nisu utvrđene lezije mozga povezane s liječenjem kod preživjelih novozelandskih kunića zaraženih antraksom (28. dana) ili cynomolgus makakija (do 56. dana) nakon jednokratne primjene obiltoksaksimaba u dozama do 16 mg/kg, odnosno do 32 mg/kg/dozi. Uočeno krvarenje (ili hemoragični meningoencefalitis) kod preživjelih životinja liječenih obiltoksaksimabom smatrano je nepovezanim s obiltoksaksimabom, jer su slični nalazi uočeni kod preživjelih kontrolnih životinja, a preživjele životinje primale su samo levofloksacin. Nisu uočeni neurobihevijski učinci povezani s obiltoxaximabom kod preživjelih makakija zaraženih antraksom nakon liječenja obiltoxaximabom.

Jedno istraživanje embrionalno-fetalnog razvoja provedeno je na gravidnim, zdravim novozelandskim bijelim (NZW) kunićima kojima su dane 4 intravenske doze ANTHIM-a do 32 mg/kg (2 puta veća doza od ljudske na temelju mg/kg) 6., 10., 13. i 17. dana gestacije. Nisu uočeni dokazi o štetnosti za gravidnu majku ili fetuse uzrokovane ANTHIM-om. Kumulativne izloženosti kod novozelandskih kunića (10 000 mcg•dan/mL) pri NOAEL-u od 32 mg/kg/dozi (n=4 doze) na temelju AUC₀₋₁₅ dana bile su približno dvostruko veće od kombinirane srednje AUC kod ljudi, mužjaka i ženki, pri kliničkoj intravenskoj dozi od 16 mg/kg. Vrijednosti C_{max} nakon doze od 32 mg/kg bile su 1180 mcg•dan/mL.

Imunogenost

Potencijal za razvoj antiterapijskih antitijela na ANTHIM istražen je kod zečeva i majmuna. Kod zečeva, prisutnost anti-ANTHIM antitijela nije imala značajan učinak na koncentraciju ANTHIM-a ili izračunate farmakokinetičke parametre. Kod majmuna nije uočeno istodobno smanjenje izloženosti ANTHIM-u.

PROČITAJTE OVO ZA SIGURNU I UČINKOVITU UPORABU VAŠEG LIJEKA
INFORMACIJE O LIJEKOVIMA ZA PACIJENTE

ANTHIM®
otopina obiltoksaximaba

Ova uputa je sažetak i neće vam reći sve o ovom lijeku. Razgovarajte sa svojim liječnikom o svom zdravstvenom stanju i liječenju te pitajte ima li novih informacija o ANTHIMU.

„KANADSKO ZDRAVSTVO ODOBRILO JE PRODAJU OVOG IZVANREDNOG NOVOG LIJEKA ZA ODRASLE I DJEČJE PACIJENTE ZA LIJEČENJE INHALACIJSKOG ANTRAKSA UZROKOVANOG BACILLUS ANTHRACIS U KOMBINACIJI S ODGOVARAJUĆIM ANTIBAKTERIJSKIM LIJEKOVIMA I ZA PROFILAKSU INHALACIJSKOG ANTRAKSA KADA ALTERNATIVNE TERAPIJE NISU DOSTUPNE ILI NISU ODGOVARAJUĆE, NA TEMELJU OGRANIČENIH KLINIČKIH ISPITIVANJA NA LJUDIMA.“

Ozbiljna upozorenja i mjere opreza

Tijekom intravenske infuzije ANTHIM-a zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti i anafilaksije. Zbog rizika od preosjetljivosti i anafilaksije, ANTHIM treba davati u nadziranim uvjetima od strane osoblja obučenog i opremljenog za liječenje anafilaksije. Osobe koje primaju ANTHIM treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tijekom infuzije i određeno vrijeme nakon primjene. Odmah prekinite infuziju ANTHIM-a i liječite na odgovarajući način ako se pojavi preosjetljivost ili anafilaksa.

Za što se koristi ANTHIM?

- ANTHIM je lijek na recept koji se koristi uz antibiotike za liječenje osoba s inhalacijskim antraksom. ANTHIM se također može koristiti za sprječavanje bolesti antraksa nakon izlaganja sporama antraksa kada nema drugih mogućnosti liječenja.
- Učinkovitost lijeka ANTHIM proučavana je samo kod životinja s inhalacijskim antraksom. Nisu provedene studije na ljudima koji imaju inhalacijski antraks.
- Sigurnost lijeka ANTHIM proučavana je na zdravim odraslim osobama. Nisu provedene studije ANTHIM kod djece mlađe od 18 godina.
- ANTHIM se ne koristi u prevenciji ili liječenju antraksnog meningitisa.

Kako ANTHIM djeluje?

ANTHIM sadrži aktivnu tvar obiltoksaksimab. Obiltoksaksimab je monoklonsko antitijelo, specifična vrsta proteina koji inaktivira toksine koje proizvodi Bacillus anthracis, bakterija koja uzrokuje bolest antraksa.

Koji su sastojci u ANTHIMU?

Ljekoviti sastojci: obiltoksaksimab

Neljekoviti sastojci: klorovodična kiselina, L-histidin, polisorbitat 80, natrijev hidrokksid, sorbitol i voda za injekcije.

ANTHIM dolazi u sljedećim oblicima doziranja:

Bočica koja sadrži otopinu od 600 mg obiltoksaksimaba/6 mL (100 mg/mL)

Nemojte koristiti ANTHIM ako:

- ako ste alergični na obiltoksaksimab ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka

Kako biste izbjegli nuspojave i osigurali pravilnu upotrebu, prije uzimanja ANTHIMA razgovarajte sa svojim liječnikom ili zdravstvenom djelatnikom. Razgovarajte o svim zdravstvenim stanjima ili problemima koje imate, uključujući: • ako imate

preosjetljivost ili ste imali alergijsku reakciju na obiltoksaksimab ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka. Vaš liječnik će vas pratiti tijekom i nakon primjene ANTHIMA zbog znakova preosjetljivosti

Ostala upozorenja koja biste trebali znati:

- **Trudnoća i dojenje:** Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti
Ako ste trudni ili planirate trudnoću, posavjetujte se s liječnikom prije nego što primite ovaj lijek. Nije poznato može li ANTHIM naštetiti nerođenom djetetu. Nije poznato prelazi li ANTHIM u majčino mlijeko i kakav učinak ANTHIM može imati na dojeno dijete. Vi i vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti nakon što primite ANTHIM.
- **Upravljanje vozilima i strojevima:** ANTHIM može uzrokovati nuspojave poput glavobolje, vrtoglavice, i umor. To može smanjiti vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Obavijestite svog liječnika o svim lijekovima koje uzimate, uključujući sve lijekove, vitamine, minerale, prirodne dodatke prehrani ili alternativne lijekove.

Sljedeće može komunicirati s ANTHIM-om:

- Možda ćete dobiti antibiotike za liječenje antraksa. ANTHIM i antibiotici ne miješaju se jedno u drugo.

Kako uzimati ANTHIM:

ANTHIM će vam dati liječnik ili medicinska sestra. Vaš liječnik ili medicinska sestra izračunat će dozu na temelju vaše/ tjelesne težine vašeg djeteta.

Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik će pripremiti lijek za infuziju.

Otopina ANTHIM-a davat će se kao infuzija (kapljica) tijekom 1,5 sati u jednu od vaših vena, obično u ruku. Bit ćete pod nadzorom dok primete ANTHIM i također najmanje jedan sat nakon infuzije.

Prije nego što primete ANTHIM, dobit ćete druge lijekove za sprječavanje ili smanjenje mogućih alergijskih reakcija.

Uobičajena doza:

Preporučena doza ANTHIMA kod odraslih bolesnika je jedna doza od 16 mg/kg.

Preporučena doza za pedijatrijske pacijente temelji se na tjelesnoj težini.

Predozirati:

Nema kliničkog iskustva s predoziranjem ANTHIM-om. U slučaju predoziranja, pratite pacijente zbog bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava.

Propuštena doza:

Nije primjenjivo.

Koje su moguće nuspojave korištenja ANTHIMA?

Ovo nisu sve moguće nuspojave koje možete osjetiti prilikom uzimanja ANTHIMA. Ako primijetite bilo koje nuspojave koje nisu ovdje navedene, obratite se svom liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Oticanje mjesta infuzije
- Bol na mjestu infuzije
- Bol u ruci ili nozi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Posturalna vrtoglavica
- Neugoda u uhu
- Vizualna osjetljivost na svjetlost (fotofobija)
- Zagušenje sinusa
- Suha usta
- Bol u usnama
- Umor
- Bol u prsima
- Nježnost
- Bol na mjestu uboda krvne žile
- Alergijske reakcije
- Smanjen broj limfocita
- Smanjen broj neutrofila
- Smanjen broj bijelih krvnih stanica
- Grčevi mišića, trzanje mišića, bolovi u mišićima
- Bol u čeljusti
- Utrnulost
- Nedostatak energije (letargija)
- Migrena s austom
- Nemir
- Suho grlo
- Začepljenost nosa ili sinusa
- Svrbež kože (alergijski dermatitis)
- Ljuskava koža (piling kože)
- Crvenilo ili bljedilo (blijeda koža)
- Flebitis (upaljene vene)

ANTHIM može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući: Ozbiljne alergijske reakcije. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate osip, koprivnjaču, svrbež, kašalj, promukao glas, kratkoću daha, cijanozu, vrtoglavicu ili nelagodu u prsima dok primete ANTHIM.

Ako imate problematičan simptom ili nuspojavu koja nije ovdje navedena ili postane dovoljno loša da ometa vaše svakodnevne aktivnosti, razgovarajte sa svojim liječnikom ili zdravstvenim djelatnikom.

Prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave povezane s upotrebom zdravstvenih proizvoda možete prijaviti

Zdravstvo Kanade od strane:

- Posjet web stranici o prijavljivanju nuspojava (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) za informacije o tome kako prijaviti slučaj putem interneta, pošte ili faksa; ili
- Besplatni poziv na broj 1-866-234-2345.

NAPOMENA: Obratite se svom zdravstvenom djelatniku ako trebate informacije o tome kako upravljati nuspojavama. Kanadski program nadzora ne pruža medicinske savjete.

Pohrana:

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati. Ne tresti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako želite više informacija o ANTHIM-u: • Razgovarajte sa svojim liječnikom ili zdravstvenim djelatnikom

- Cijelu monografiju proizvoda koja je pripremljena za zdravstvene djelatnike i uključuje ove Informacije o lijekovima za pacijente možete pronaći na web stranici Ministarstva zdravstva Kanade. (<http://hc-sc.gc.ca/index-eng.php>); web-stranica proizvođača www.elusysproducts.com ili pozivom na broj 1-888-940-4044.

Ove informacije su ažurne do datuma posljednje revizije navedenog u nastavku, ali novije informacije mogu biti dostupne od proizvođača.

Ovaj letak pripremila je tvrtka Elusys Therapeutics, Inc.

Zadnja revizija 29. travnja 2022.