

GLAVNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU LIJEKOVA

Ovi naglasci ne uključuju sve informacije potrebne za sigurnu i učinkovitu upotrebu EBANGA™. Pogledajte potpune informacije o propisivanju za EBANGA.

EBANGA (ansuvimab-zykl) za injekciju, za intravensku primjenu Početno odobrenje u SAD-u: 2020.

-----INDIKACIJE I UPORABA-----

EBANGA™ (ansuvimab-zykl) je ljudsko monoklonsko antitijelo usmjereno na glikoprotein ebolavirusa Zaire (EBOV GP) indicirano za liječenje infekcije uzrokovane ebolavirusom Zaire u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, uključujući novorođenčad rođenu od majki koje su RT-PCR pozitivne na infekciju ebolavirusom Zaire . (1)

Ograničenje upotrebe

• Učinkovitost EBANGA nije utvrđena za druge vrste iz rodova Ebolavirus i Marburgvirus .

• Ebolavirus u Zairu može se mijenjati s vremenom, a čimbenici poput Pojava rezistencije ili promjene u virulenciji virusa mogle bi smanjiti kliničku korist antivirusnih lijekova. Prilikom odlučivanja o primjeni lijeka EBANGA, uzmite u obzir dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijekove za cirkulirajuće sojeve ebolavirusa Zaira .

-----DOZIRANJE I PRIMJENA-----

Preporučena doza EBANGA za odrasle i pedijatrijske pacijente je 50 mg/kg rekonstituirano, dodatno razrijeđeno i primijenjeno kao jedna intravenska infuzija tijekom 60 minuta. (2.1, 2.2)

Za upute o pripremi, razrjeđivanju i primjeni EBANGA injekcije pogledajte Potpune informacije o propisivanju. (2.2)

-----OBLICI DOZIRANJA I JAČINE-----

Za injekciju: 400 mg liofiliziranog praška u bočici za jednokratnu upotrebu za rekonstituciju i daljnje razrjeđivanje. (3)

-----KONTRAINDIKACIJE-----

Niti jedan.

-----UPOZORENJA I MJERE OPREZA-----

Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom: Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom, s lijekom EBANGA. To može uključivati akutne, po život opasne reakcije tijekom i nakon infuzije. Pratite pacijente i u slučaju teških ili po život opasnih reakcija preosjetljivosti, odmah prekinite primjenu lijeka EBANGA i pružite odgovarajuću hitnu pomoć. (5.1)

-----NUSPOREĐENE REAKCIJE-----

Najčešće prijavljene nuspojave (5%) nakon primjene EBANGA bile su pireksija, tahikardija, proljev, povraćanje, hipotenzija, tahipneja i zimica. (6.1)

Za prijavu SUMNJI NA NUSPOJAVE obratite se tvrtki Ridgeback Biotherapeutics, LP na broj 1-833-846-3789 ili FDA na broj 1-800-FDA-1088 ili www.fda.gov/medwatch

-----INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA-----

Interakcija sa živim cjepivom indiciranim za prevenciju infekcije ebolavirusom Zaire: Nisu provedena ispitivanja interakcija cjepiva. EBANGA može smanjiti učinkovitost živog cjepiva. Interval između primjene terapije EBANGA-om i živog cjepjenja treba biti u skladu s važećim smjernicama za cijepjenje. (7.1)

-----UPOTREBA U ODREĐENIM POPULACIJAMA-----

Dojenje: Pacijenticama zaraženim virusom ebola virusa Zaire treba savjetovati da ne doje zbog mogućnosti prijenosa virusa ebola virusa Zaire . (8.2)

Pogledajte 17 za INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

Revidirano: 06/2021

POTPUNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU: SADRŽAJ*

1 INDIKACIJE I UPORABA

2 DOZIRANJE I PRIMJENA

- 2.1 Preporučena doza za odrasle i pedijatrijske pacijente
- 2.2 Upute za pripremu, primjenu i čuvanje

3 OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

4 KONTRAINDIKACIJE

5 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

- 5.1 Reakcije preosjetljivosti, uključujući reakcije povezane s infuzijom Događaji

6 NEŽELJENIH REAKCIJA

- 6.1 Iskustvo u kliničkim ispitivanjima
- 6.2 Imunogenost

7 INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA

- 7.1 Interakcije cjepiva

8. UPOTREBA U SPECIFIČNIM POPULACIJAMA

- 8.1 Trudnoća
- 8.2 Dojenje

8.4 Pedijatrijska primjena

8.5 Gerijatrijska primjena

11 OPIS

12 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

12.1 Mehanizam djelovanja

12.2 Farmakodinamika

12.3 Farmakokinetika

12.4 Mikrobiologija

13 NEKLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

13.1 Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti

14 KLINIČKIH STUDIJA

15 REFERENCI

16 NAČIN ISPORUKE/SKLADIŠTENJE I RUKOVANJE

17 INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

* Odjeljci ili pododjeljci izostavljeni iz cjelovitih informacija o propisivanju nisu navedeni.

POTPUNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU LIJEKA

1 INDIKACIJE I UPORABA

EBANGA je indicirana za liječenje infekcije uzrokovane ebolavirusom Zaire u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, uključujući novorođenčad majki koja je RT-PCR pozitivna na infekciju ebolavirusom Zaire [vidjeti Doziranje i primjena (2.2) i Kliničke studije (14)].

Ograničenja upotrebe:

Učinkovitost lijeka EBANGA nije utvrđena za druge vrste virusa ebole i Rodovi Marburgvirusa .

Zairski ebolavirus može se s vremenom mijenjati, a čimbenici poput pojave rezistencije ili promjena u virulenciji virusa mogli bi smanjiti kliničku korist antivirusnih lijekova. Prilikom odlučivanja o korištenju lijeka EBANGA uzmite u obzir dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijekove za cirkulirajuće sojeve zairskog ebolavirusa .

2 DOZIRANJE I PRIMJENA

2.1 Preporučena doza za odrasle i pedijatrijske pacijente

Preporučena doza lijeka EBANGA je 50 mg/kg i primjenjuje se kao jednokratna intravenska (IV) infuzija tijekom 60 minuta. EBANGA se mora rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije, USP, a zatim dodatno razrijediti u 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida za injekciju, USP ili otopini Ringerovog laktata za injekciju, USP prije IV infuzije [vidjeti Doziranje i primjena (2.2)].

2.2. Upute za pripremu, primjenu i čuvanje

EBANGA se mora pripremiti i primijeniti pod nadzorom zdravstvenog djelatnika.

Upute za rekonstituciju

- Aseptično rekonstituirajte i dodatno razrijedite EBANGU prije intravenske infuzije. Ne davati kao intravensku infuziju potisna doza ili bolus.
- Za punu dozu može biti potrebno više od jedne bočice. Izračunajte dozu (mg) na temelju stvarne težine pacijenta u kg i potrebnog broja bočica EBANGA [vidjeti Doziranje i primjena (2.1)].
- Prije rekonstitucije, ostavite bočicu(e) lijeka EBANGA da dosegnu sobnu temperaturu (15 °C do 27 °C [59 °F do 81 °F]) otprilike 20 minuta. Ako se iz bilo kojeg razloga rekonstitucija ne može odmah započeti nakon postizanja sobne temperature, bočice koje NISU rekonstituirane mogu se čuvati na sobnoj temperaturi, zaštićene od svjetlosti, najviše 24 sata.
- Odmah nakon što dosegne sobnu temperaturu, sterilnom štrcaljkom od 10 mL i iglom kalibra 18 izvukite 7,7 mL sterilne vode za injekcije, USP. Umetnite vrh igle u bočicu EBANGA. Držeći vodoravno, nagnite iglu prema dolje pod kutom od približno 45°, iznad liofiliziranog praška, koji ima izgled kolača. Polako ubrizgajte razrjeđivač uz stijenku bočice i bez zraka kako biste izbjegli pjenjenje i mjehuriće.
- Lagano vrtite (NE tresite) otprilike 10 sekundi; zatim ostavite bočicu da odstoji najmanje 10 sekundi. Ponavljajte dok se kolač ne otopi. To može potrajati do 20 minuta.

- Nakon rekonstitucije, jedna bočica isporučuje 8 mL otopine koja je bistra do blago opalescentna i bezbojna do blago žuta, a sadrži 50 mg/mL ansuvimab-zikla. NE davati i baciti bočicu ako je rekonstituirana otopina promijenila boju ili sadrži vidljive čestice.
- Rekonstituirana otopina u bočicama može se čuvati na sobnoj temperaturi (15 °C do 27 °C [59 °F do 81°F]) ili čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C (36°F do 46°F), zaštićeno od svjetlosti, do četiri (4) sata. Ovaj 4-satni prozor uključuje vrijeme potrebno za daljnje razrjeđivanje, a otopinu EBANGA treba odmah infuzirati nakon daljnjeg razrjeđivanja.

Upute za razrjeđivanje

- Nakon rekonstitucije, EBANGA se mora dodatno razrijediti prije intravenske infuzije.
 - o Za izvođenje koristite iglu kalibra 18-20 i duljine 1-1,5" s odgovarajućom štrcaljkom do 60 mL koraci razrjeđivanja.
 - o Pripremite otopinu za doziranje EBANGA IV koristeći špricu odgovarajuće veličine do 60 mL.
- Za pacijente tjelesne težine > 2 kg, pripremite razrjeđivač pomoću PVC 0,9%-tne otopine natrijevog klorida Injekcija, USP IV infuzijska vrećica ili USPIV infuzijska vrećica za injekciju Ringerovog laktata koja nije od PVC-a ili DEHP-a. Za pacijente težine od 0,5 do < 2 kg koristite štrcaljku kompatibilnu s pumpom (Tablica 1).
 - o Za odrasle i pedijatrijske pacijente, ili 0,9%-tna injekcija natrijevog klorida, USP ili laktat Ringerova injekcija, USP može se koristiti kao razrjeđivač.
 - o Ukupni volumen infuzijske otopine koju treba primijeniti ovisi o tijelu pacijenta težina i navedena je u Tablici 1.

Za pacijente tjelesne težine od 0,5 do < 2 kg:

- Koristite štrcaljku od 10 ml kompatibilnu s intravenoznom infuzijskom pumpom.
- Napunite štrcaljku od 10 mL odgovarajućom količinom razrjeđivača (Tablica 1).
- Dodajte izračunati volumen EBANGA u štrcaljku od 10 mL (Tablica 1).
- Razrijeđenu otopinu lagano promiješajte okretanjem (3 do 5 puta) dok se ne sjedini. Ne tresti.

Za pacijente tjelesne težine ≥ 2 kg:

- Odaberite veličinu infuzijske vrećice s otopinom za razrjeđivanje odgovarajućeg volumena na temelju tjelesne težine pacijenta (vidi Tablicu 1).
- Iz vrećice izvucite i bacite količinu otopine za razrjeđivanje koja će u vrećici ostati odgovarajući volumen na temelju pacijentove težine (vidi Tablicu 1). Zatim u vrećicu dodajte izračunati volumen EBANGA na temelju pacijentove težine (vidi Tablicu 1).

Na primjer, za pacijenta od 55 kg, iz infuzijske vrećice od 250 ml izvucite i bacite 150 ml razrjeđivača. Zatim dodajte 55 ml EBANGA kako biste dobili ukupni volumen infuzije od 155 ml.

- Pažljivo okrenite vrećicu za intravenoznu infuziju 5 do 10 puta dok se razrijeđena otopina ne pomiješa. NE tresti.

- Otopinu EBANGA dajte u infuziju odmah nakon razrjeđivanja. Ako se razrijeđena infuzijska otopina EBANGA ne upotrijebi odmah, može se čuvati na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku na 2 °C do 8 °C (36 °F do 46 °F) do 4 sata. Ne zamrzavajte razrijeđenu otopinu. Ako se čuva u hladnjaku, prije upotrebe pričekajte da se razrijeđena otopina ohladi na sobnu temperaturu. Ova vremenska ograničenja uključuju vrijeme rekonstitucije.
- Pripremite medicinsku naljepnicu s težinom pacijenta u kg, datumom i vremenom isteka roka valjanosti proizvoda (unutar 4 sata pripreme).

- Bacite bočicu(e) i sav neiskorišteni sadržaj.

Tablica 1: Volumen EBANGA-e, volumen razrjeđivača i ukupni volumen infuzije prema tjelesnoj težini

Težina u kg	Volumen EBANGA	Volumen razrjeđivača (mL) ^{a,b}	Završna infuzija Volumen (mL)	Štrcaljka ili infuzija Volumen vrećice za IV Administracija
0,5 kg	1 mL/kg	2,5 ml	3 mL	Štrcaljka od 10 ml kompatibilna s IV infuzijskom pumpom
1 kg		5 ml	6 ml	
2 do 10 kg		10 ml	12 do 20 ml	Vrećica od 25 ml za intravenoznu primjenu
11 do 25 kg		25 ml	36 do 50 ml	Vrećica od 50 ml za intravenoznu primjenu
26 do 50 kg		50 ml	76 do 100 ml	Vrećica od 100 ml za intravenoznu primjenu
51 do 100 kg		100 ml	151 do 200 ml	Vrećica od 250 ml za intravenoznu primjenu
101 kg i više		150 ml	251 ml i više	Vrećica od 500 ml za intravenoznu primjenu

Preporučeni volumen razrjeđivača osigurava da konačna koncentracija razrijeđene otopine bude približno 8-30 mg/mL.

b Za primjenu u intravenskoj vrećici, stupac volumena razrjeđivača uključuje volumen razrjeđivača koji je potreban da ostane u infuziji torba.

Administracija

- Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije primjene. Nemojte davati ako su promijenili boju ili ako bočica sadrži vidljive čestice.
- Ne miješati s drugim lijekovima niti davati kao infuziju s njima.
- Pripremite IV infuzijsku liniju s produžnim setom filtera od 1,2 mikrona.
- Otopinu za intravensku infuziju davati tijekom 60 minuta.

Razrijeđena otopina EBANGA IV može se infundirati putem središnjeg katetera ili perifernog katetera.

Nemojte davati EBANGU kao intravensku injekciju ili bolus.

o Nemojte istovremeno davati druge lijekove kroz istu infuzijsku liniju.

o Infuzije se mogu usporiti ili prekinuti ako je potrebno kako bi se ublažile nuspojave.

- Na kraju infuzije, ako je korištena štrcaljka, uklonite štrcaljku i isperite liniju s 2 do 5 ml razrjeđivača, ali ne prekoračujući ukupni volumen infuzije. Ako je korištena infuzijska vrećica, vratite praznu vrećicu i isperite liniju infuzijom najmanje 25 ml razrjeđivača kako biste osigurali potpunu primjenu proizvoda.

3 OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

Za injekciju: 400 mg ansuvimab-zykla, dostupnog kao bjelkasti do bijeli liofilizirani prašak u bočici za jednokratnu upotrebu za rekonstituciju i daljnje razrjeđivanje.

4 KONTRAINDIKACIJE

Niti jedan.

5 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

5.1 Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom, kod primjene lijeka EBANGA. To može uključivati akutne, po život opasne reakcije tijekom i nakon infuzije. Pratite sve pacijente zbog znakova i simptoma, uključujući, ali ne ograničavajući se na, hipotenziju, zimicu i povišenu temperaturu, tijekom i nakon infuzije EBANGA. U slučaju teških ili po život opasnih reakcija preosjetljivosti, odmah prekinite primjenu EBANGA i pružite odgovarajuću hitnu pomoć [vidjeti Nuspojave (6.1)].

Infuzija nije mogla biti dovršena u 1% ispitanika koji su primili EBANGU zbog nuspojava povezanih s infuzijom. Brzina infuzije EBANGA može se usporiti ili prekinuti ako pacijent razvije bilo kakve znakove nuspojava povezanih s infuzijom ili druge nuspojave [vidjeti Nuspojave (6.1)].

6 NUSPOJAVA

Sljedeće klinički značajne nuspojave opisane su na drugom mjestu u uputi:

- Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom [vidjeti Upozorenja i mjere opreza (5.1)]

6.1 Iskustvo u kliničkim ispitivanjima

Budući da se klinička ispitivanja provode u vrlo različitim uvjetima, stope nuspojava uočene u kliničkim ispitivanjima možda ne odražavaju stope uočene u praksi.

Ukupno je 424 odraslih i pedijatrijskih ispitanika s infekcijom ebolavirusom u Zairu primilo EBANGU u jednom kliničkom ispitivanju i kao dio proširenog programa pristupa tijekom izbijanja ebolavirusa u Zairu 2018. godine u Demokratskoj Republici Kongo (DRK).

U PALM ispitivanju, sigurnost lijeka EBANGA procijenjena je u multicentričnom, otvorenom, randomiziranom kontroliranom ispitivanju, u kojem je 173 ispitanika (119 odraslih i 54 pedijatrijska ispitanika) s potvrđenom infekcijom ebolavirusom Zaire primilo EBANGU kao jednokratnu intravensku infuziju od 50 mg/kg, a 168 ispitanika primilo je kontrolnu skupinu u ispitivanju [vidi Kliničke studije (14)]. Svi ispitanici primili su optimizirano standardno liječenje (oSOC). Srednja dob ispitivane populacije koja je primila EBANGU bila je 26 godina (raspon: od 1 dana do 85 godina). Pedeset pet posto (55%) uključenih ispitanika bile su žene, a 45% muškarci.

Tijekom iste epidemije, 251 ispitanik (173 odrasle osobe i 78 djece) s laboratorijski potvrđenom infekcijom ebolavirusom Zaire primio je EBANGU u okviru programa proširenog pristupa; od kojih je 57% bilo žena, a 43% muškaraca. Dob se kretala od 6 dana do 80 godina, sa srednjom dobi od 25 godina.

Česti neželjeni događaji

Tablica 2 sažima nuspojave koje su prijavljene u PALM ispitivanju s unaprijed definiranog popisa znakova i simptoma koji su se pojavili tijekom infuzije EBANGA-e. Procjena nuspojava kod ispitanika koji su primili EBANGA-u mogla je biti zbunjena znakovima i simptomima osnovne infekcije ebolavirusom Zaire . Dvadeset devet posto (n=51) ispitanika koji su primili EBANGA-u u PALM ispitivanju doživjelo je unaprijed određenu nuspojavu povezanu s infuzijom. Najčešća unaprijed određena nuspojava povezana s infuzijom prijavljena kod najmanje 10% ispitanika koji su primili EBANGA-u bila je vrućica (Tablica 2). Profil nuspojava kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika liječenih EBANGA-om bio je sličan.

Tablica 2: Nuspojave koje su se pojavile tijekom infuzije u >10% odraslih i Pedijatrijski ispitanici u PALM ispitivanju

Neželjeni događaji	EBANGA (N=173) %	Kontrola (N=168) %
Pireksija	17	58
Tahikardija	9	32
Proljevi	9	14
Povraćanje	8	23
Hipotenzija	8	31
Tahipneja	6	28
Chills	5	33
Hipoksičan,	3	11

^a Nuspojave u ovoj tablici prijavljene su na dan infuzije i uključivale su znakove i simptome koji su se pojavili tijekom ili neposredno nakon infuzije

^b Istraživačka terapija primijenjena kao tri odvojene infuzije

^c Nuspojave koje su se pojavile tijekom infuzije, ali nisu bile unaprijed specificirane.

^d Pojam zimica uključuje i druge slične nuspojave, uključujući ukočenost i tremor.

Sljedeći unaprijed određeni simptomi, koji su procijenjivani svakodnevno tijekom prijema u jedinicu za liječenje, zabilježeni su kod 40% ispitanika koji su primali EBANGU: proljev, pireksija, bol u trbuhu i povraćanje. Procjena ovih simptoma mogla je biti otežana osnovnom infekcijom ebolavirusom Zaire .

Prekid liječenja i prilagodba brzine infuzije

Otpribliže 99% ispitanika koji su primili EBANGU u PALM ispitivanju uspjelo je dovršiti svoju dozu unutar jednog sata. Dva ispitanika koja su primila EBANGU (1%) nisu primila cijelu infuziju. U osam ispitanika (5%) brzina infuzije EBANGA smanjena je zbog nuspojave [vidjeti Upozorenja i mjere opreza (5.1)].

Odabrane laboratorijske abnormalnosti u PALM ispitivanju

Tablica 3 prikazuje odabrane laboratorijske abnormalnosti (pogoršanje na 3. ili 4. stupanj u usporedbi s početnim vrijednostima) u PALM ispitivanju.

Tablica 3: Odabrane laboratorijske abnormalnosti 3. i 4. stupnja, pogoršanje stupnja od Osnovna vrijednost u PALM ispitivanju

Laboratorijski testi	EBANGA N=173 %	Kontrolirani N=168 %
Natrij, visok 154 mmol/L	5	4
Natrij, nizak < 125 mmol/L	7	11
Kalij, visok 6,5 mmol/L	15	12
Kalij, nizak < 2,5 mmol/L	6	8
Kreatinin (mg/dL) > 1,8 x ULN ili 1,5 x početna vrijednost b	27	23
Alanin aminotransferaza (U/L) 5 x ULN ^c	12	14
Aspartat aminotransferaza (U/L) 5 x ULN ^d ULN= gornja granica	13	18 ^{gornja}

normale

^a Ocjenjeno prema Odjelu za AIDS (DAIDS) v2.1

^b Na temelju gornje granice normale (ULN) od 1,2 mg/dL.

^c Na temelju gornje granice normale (ULN) od 47 U/L.

^d Na temelju gornje granice normale (ULN) od 38 U/L.

6.2 Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost primjenom ansuvimab-zykla.

Nema podataka za procjenu učinaka potencijalne imunogenosti na učinkovitost i sigurnost kod ispitanika zaraženih ebolavirusom Zaire .

7 INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA

7.1 Interakcije cjepiva

Nisu provedene studije interakcije cjepiva i terapije na ljudima koji su koristili EBANGA.

Međutim, zbog potencijala da EBANGA inhibira replikaciju živog virusa cjepiva indiciranog za sprječavanje infekcije ebolavirusom Zaire i moguće smanji učinkovitost cjepiva, izbjegavajte istodobnu primjenu živog cjepiva tijekom liječenja EBANGOM. Interval između primjene terapije EBANGOM i živog cijepljenja treba biti u skladu s važećim propisima.

smjernice za cijepljenje. Učinkovitost EBANGA-e među ispitanicima koji su prijavili primitak rekombinantnog živog cjepiva prije uključivanja u PALM ispitivanje bila je slična ispitanicima koji nisu prijavili primitak cjepiva prije uključivanja.

8. UPOTREBA U SPECIFIČNIM POPULACIJAMA

8.1 Trudnoća

Sažetak rizika

Infekcija ebolavirusom Zaire opasna je po život i za majku i za fetus te se liječenje ne smije prekinuti zbog trudnoće (vidjeti Klinička razmatranja). Dostupni podaci iz PALM ispitivanja u kojem su trudnice s infekcijom ebolavirusom Zaire liječene lijekom EBANGA pokazuju visoku stopu majčinog i fetalnog/neonatalnog morbiditeta u skladu s objavljenom literaturom o riziku povezanom s osnovnom majčinom infekcijom ebolavirusom Zaire . Ovi podaci nisu dovoljni za procjenu rizika povezanog s lijekom od većih urođenih mana, pobačaja ili nepovoljnog ishoda za majku/fetus.

Studije reprodukcije životinja s ansumab-zyklom nisu provedene. Monoklonska antitijela, poput EBANGA-e, prenose se kroz placentu; stoga se EBANGA može prenijeti s majke na fetus u razvoju.

Klinička razmatranja

Rizik za majku i/ili embrio/fetus povezan s bolešću

Majčinski, fetalni i neonatalni ishodi su loši kod trudnica zaraženih Zair ebolavirusom. Većina takvih trudnoća rezultira majčinom smrću pobačajem, mrtvorodenčetom ili neonatalnom smrću. Liječenje se ne smije prekinuti zbog trudnoće.

8.2 Dojenje

Sažetak rizika

Centri za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuju da majke s potvrđenim zairskim ebolavirusom ne doje svoju djecu kako bi smanjile rizik od postnatalnog prijenosa infekcije zairskim ebolavirusom .

Nema podataka o prisutnosti ansumab-zykla u ljudskom ili životinjskom mlijeku, učincima na dojenče ili učincima na proizvodnju mlijeka. Poznato je da je majčin IgG prisutan u ljudskom mlijeku. Učinci lokalne gastrointestinalne izloženosti i ograničene sistemske izloženosti ansumab-zykl-u kod dojenčeta nisu poznati.

8.4 Pedijatrijska primjena

Sigurnost i učinkovitost lijeka EBANGA za liječenje infekcije uzrokovane ebolavirusom Zaire utvrđene su kod pedijatrijskih bolesnika od rođenja do mlađe od 18 godina. Primjena lijeka EBANGA za ovu indikaciju potkrijepljena je dokazima iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog kontroliranog ispitivanja lijeka EBANGA kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika koje je uključivalo 54 pedijatrijska ispitanika od rođenja do mlađe od 18 godina, uključujući novorođenčad rođenu od majke koja je RT-PCR pozitivna na infekciju ebolavirusom Zaire . Od ukupnog broja ispitanika kojima je primijenjen lijek EBANGA u PALM ispitivanju, pedijatrijski ispitanici (od 1 dana do 17 godina) činili su 31% (n=54) ispitivane populacije u PALM ispitivanju. Mortalitet i sigurnost nakon 28 dana kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika liječenih lijekom EBANGA bili su slični [vidjeti Nuspojave (6.1) i Kliničke studije (14)]. Dodatnih 78 (31%) pedijatrijskih ispitanika od rođenja do mlađe od 18 godina primalo je lijek EBANGA u programu proširenog pristupa.

8.5 Gerijatrijska primjena

Klinička ispitivanja lijeka EBANGA nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 i više godina kako bi se utvrdilo razlikuje li se sigurnosni profil lijeka EBANGA u ovoj populaciji u usporedbi s mlađim ispitanicima. Od ukupnog broja ispitanika kojima je primijenjen lijek EBANGA u ispitivanju PALM, 6 ispitanika (3%) bilo je u dobi od 65 ili više godina. Ograničeno kliničko iskustvo nije utvrdilo razlike u odgovorima između starijih i mlađih ispitanika.

11 OPIS

Ansuvimab-zykl je rekombinantno, ljudsko monoklonsko antitijelo IgG1 usmjereno na glikoprotein 1 (GP1) virusa ebola Zaira (EBOV). Ansuvimab-zykl se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA i ima približnu molekularnu težinu od 147 kDa.

EBANGA (ansuvimab-zykl) za injekciju je sterilan, bez konzervansa, bjelkasti do bijeli liofilizirani prašak u bočici za jednokratnu primjenu za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja. Svaka bočica za jednokratnu primjenu isporučuje 400 mg ansuvimab-zykla, te L-histidin (12,4 mg), L-histidin HCl (16,8 mg), polisorbitat 80 (1,6 mg) i saharozu (657 mg). Nakon rekonstitucije sa 7,7 mL sterilne vode za injekcije, USP, svaka bočica isporučuje 8 mL bistrice i bezbojne do blago žute otopine koja sadrži 50 mg/mL ansuvimab-zykla, s približnim pH od 6.

12 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

12.1 Mehanizam djelovanja

Ansuvimab-zykl je rekombinantno ljudsko monoklonsko antitijelo s antivirusnim djelovanjem protiv ebolavirusa Zaire [vidi Mikrobiologija (12.4)].

12.2 Farmakodinamika

Odnos između izloženosti i odgovora na Ansuvimab-zykl te vremenski tijek farmakodinamičkog odgovora nisu poznati.

12.3 Farmakokinetika

Ograničeni podaci dobiveni od 18 zdravih ispitanika u dobi od 22 do 56 godina upućuju na to da je farmakokinetički profil ansuvimab-zykla u skladu s profilom drugih monoklonskih antitijela IgG1.

Farmakokinetički podaci nisu dostupni za pacijente zaražene ebolavirusom Zaire .

Specifične populacije

Utjecaj dobi, oštećenja bubrega ili oštećenja jetre na farmakokinetiku ansuvimab-zykla nije poznat.

12.4 Mikrobiologija

Mehanizam djelovanja

EBANGA (ansuvimab-zykl) je rekombinantno, ljudsko monoklonsko antitijelo IgG1k koje se veže na glikansku kapu i unutarnju čašicu GP1 podjedinice EBOV-a. Epitop na koji se veže nalazi se unutar domene za vezanje receptora EBOV-a koja se sastoji od aminokiselina LEIKKPDGS (GP ostaci 111-119).

Ansuvimab-zykl veže EBOV GP bez mucinske domene s KD od 0,2 nM pri pH 7,4 i 0,6 nM pri pH 5,3, što je izmjereno bioslojnom interferometrijom. Ansuvimab-zykl blokira vezanje EBOV GP1 na Neiman Pick stanični receptor 1 u stanicama domaćina (IC50 vrijednost od 0,09 µg/mL), inhibirajući ulazak virusa u stanicu domaćina. Ansuvimab-zykl pokazao je Fc-posredovanu aktivnost stanične citotoksičnosti ovisne o antitijelima (ADCC) protiv stanica koje eksprimiraju EBOV GP kada su dodane efektorske stanice.

Antivirusno djelovanje

U testu neutralizacije smanjenja plaka živih virusa provedenom na Vero E6 stanicama, ansuvimab-zykl je neutralizirao Zaire ebolavirus Mayinga s EC50 vrijednošću od 0,06 µg/mL. U testu infektivnosti EBOV GP lentivirusa korištenjem HEK293 stanica, ansuvimab-zykl je inhibirao Zaire ebolavirus Mayinga s EC50 vrijednošću od 0,09 µg/mL i Zaire ebolavirus Makona s EC50 vrijednošću od 0,15 µg/mL. ADCC aktivnost ansuvimab-zykl-a procijenjena je u EBOV GP-transduciranim i netransduciranim HEK293T ciljnim stanicama u prisutnosti antitijela s efektorskim stanicama dodanim u omjeru efektor i ciljnih stanica 1:50 i analizirana protočnom citometrijom. Ansuvimab-zykl je posredovao ADCC, s maksimalnom aktivnošću uočenom pri koncentraciji mAb od 0,03 µg/mL. Liječenje rezus makakija zaraženih zairskim ebolavirusom jednom intravenskom dozom ansuvimab-zykla (50 mg po kg) općenito je zaštitilo zaražene životinje od smrti uzrokovane zairskim ebolavirusom kada je lijek primijenjen 5 dana nakon infekcije.

Otpornost

Nisu provedene nekliničke ili kliničke studije koje procjenjuju rezistenciju na ansuvimab-zykl. Mogućnost rezistencije na ansuvimab-zykl treba uzeti u obzir kod pacijenata koji ne reagiraju na terapiju ili kod kojih se pojavi recidiv bolesti nakon početnog razdoblja odgovora.

Imunološki odgovor

Studije interakcije s rekombinantnim živim cjepivima protiv EBOV-a i EBANGA-om nisu provedene.

[vidjeti Interakcije lijekova (7.1)].

13 NEKLINIČKA TOKSIKOLOGIJA

13.1 Kancerogeneza, mutageneza, oštećenje plodnosti

Studije karcinogenosti, genotoksičnosti i plodnosti nisu provedene s ansuvimab-zykl-om.

14 KLINIČKIH STUDIJA

Učinkovitost lijeka EBANGA procijenjena je kod 174 ispitanika s potvrđenom infekcijom ebolavirusom Zaire u PALM ispitivanju, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju koje je sponzorirao Nacionalni institut za alergije i zarazne bolesti (NIAID; NCT03719586). Ispitivanje je provedeno u pokrajinama Sjeverni Kivu i Ituri u Demokratskoj Republici Kongo, gdje je izbijanje bolesti započelo u kolovozu 2018., a u njega je uključeno 681 ispitanika svih dobnih skupina, uključujući trudnice, s dokumentiranom infekcijom ebolavirusom Zaire i simptomima bilo kojeg trajanja koji su primili oSOC. Ispitanici su nasumično raspoređeni u skupine koje su primale EBANGU 50 mg/kg IV kao jednu infuziju, kontrolnu skupinu od 50 mg/kg IV svaki treći dan, ukupno 3 doze, ili druge ispitivane lijekove. Prihvatljivi ispitanici imali su pozitivnu lančanu reakciju reverzne transkriptaze-polimeraze (RT-PCR) za gen nukleoproteina (NP) zairskog ebolavirusa i nisu primili druge istraživačke tretmane (osim eksperimentalnih cjepiva) u prethodnih 30 dana. Novorođenčad u dobi od 7 dana bila su prihvatljiva ako je majka imala dokumentiranu infekciju. Novorođenčad rođena od majke koja je očistila zairski ebolavirus nakon ciklusa liječenja dodijeljenog joj je istraživačkog lijeka također su bila prihvatljiva za uključivanje u studiju, prema diskreciji istraživača u vezi s vjerojatnošću da je novorođenče zaraženo. Randomizacija je stratificirana prema

Prag ciklusa reverzne transkripcije-PCR izračunat korištenjem NP ciljeva (CtNP = 22,0 vs >22,0; što odgovara visokom i niskom virusnom opterećenju) i mjesta Jedinice za liječenje ebrole (ETU). Svi ispitanici primili su oSOC koji se sastojao, minimalno, od intravenskih tekućina, dnevnih kliničkih laboratorijskih testova, korekcije hipoglikemije i neravnoteže elektrolita te antibiotika širokog spektra i antimalarika, prema indikacijama.

Primarni cilj učinkovitosti bio je mortalitet nakon 28 dana. Populacija primarne analize uključuje sve ispitanike koji su bili randomizirani i istovremeno ispunjavali uvjete za primanje EBANGA-e ili kontrolne skupine tijekom istog razdoblja ispitivanja.

Demografski podaci i osnovne karakteristike navedene su u Tablici 4 u nastavku.

Tablica 4: Demografski podaci i osnovne karakteristike u PALM ispitivanju

Parametar	EBANGA N=174 N (%)	Kontrolirani N=168 N (%)
Prosječna dob (godine)	27,3	29,9
Dob <1 mjesec, n (%)	4 (2)	2 (1)
Dob od 1 mjeseca do <1 godine, n (%)	7 (4)	5 (3)
Dob od 1 godine do <6 godina, n (%)	15 (9)	12 (7)
Dob od 6 godina do <12 godina, n (%)	13 (7)	5 (3)
Dob od 12 godina do <18 godina, n (%)	15 (9)	9 (5)
Dob od 18 godina do <50 godina, n (%)	93 (53)	114 (68)
Dob od 50 godina do <65 godina, n (%)	21 (12)	18 (11)
Dob ≥ 65 godina, n (%)	6 (3)	3 (2)
Žene, n (%)	98 (56)	87 (52)
Pozitivan rezultat testa na trudnoću, n (%)	5/98 (5)	4/87 (5)
Prag RT-PCR CtNP ciklusa = 22, n (%)	73 (42)	70 (42)
Srednji RT-PCR CtNP (IQR)	23,3 (19,7, 28,5)	23,1 (19,0, 26,5)
Srednji kreatinin (IQR)	0,9 (0,6, 2,4)	1,2 (0,8, 4,3)
Srednji AST (IQR)	234 (66, 978)	351 (112, 1404)
Srednji ALT (IQR)	168 (44, 551)	236 (48, 631)
Medijan dana od pojave simptoma do randomizacije (IQR)	5 (3, 7)	5 (3, 7)
Prijavljeno cijepljenje cjepivom rVSV-ZEBOV, n (%)	36 (21)	41 (24)
<10 dana prije prijema na ETU, n (%)	22/36 (61)	21/41 (51)
10 dana prije prijema u ETU, n (%)	12/36 (33)	18/41 (44)
Nepoznato vrijeme, n (%)	2/36 (6)	2/41 (5)

Pozitivan test na trudnoću izračunat je na temelju ispitanika koji su bili trudni. Nazivnik za postotke je broj žena u skupini koja je primala terapiju.

CtNP = prag ciklusa izračunat korištenjem NP ciljeva; IQR = interkvartilni raspon; AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; ETU = jedinica liječenja ebrole.

Ispitivanje PALM je prekinuto prijevremeno na temelju unaprijed određene međuanalize koja je pokazala statistički značajno smanjenje smrtnosti za EBANGA u usporedbi s kontrolnom skupinom procijenjenom 28. dana.

Rezultati učinkovitosti smrtnosti prikazani su u Tablici 5 i Slici 1.

Tablica 5: Stope smrtnosti u PALM ispitivanju

Krajnje točke učinkovitosti	EBANGA ^a N=174	Kontrole N=168
Ukupno		
Mortalitet nakon 28 dana, n (%)	61 (35%)	83 (49%)
Razlika u stopi smrtnosti u odnosu na kontrolu (95% CI) ^b p- vrijednost ^c	-14,3 (-24,7, -3,7) 0,008	
Osnovno virusno opterećenje		
Visoko virusno opterećenje (CtNP ≤ 22) ^d		
Mortalitet nakon 28 dana, n (%)	51/73 (70%)	60/70 (86%)
Razlika u stopi smrtnosti u odnosu na kontrolu (95% CI) ^b	-15,9 (-31,6, 0,9)	
Nisko virusno opterećenje (CtNP > 22) ^d		
Mortalitet nakon 28 dana, n (%)	10/101 (10%)	23/97 (24%)
Razlika u stopi smrtnosti u odnosu na kontrolu (95% CI) ^b	-13,8 (-27,3, 0,3)	
Dobna skupina, smrtnost u 28 dana, n/N (%)		
Odrasli (u dobi ≥ 18 godina)	41/120 (34%)	68/135 (50%)
12 do < 18 godina	5/15 (33%)	5/9 (56%)
6 do < 12 godina	4/13 (31%)	2/5 (40%)
< 6 godina	11/26 (42%)	8/19 (42%)
Spol, smrtnost nakon 28 dana, n/N (%)		
Muški	30/76 (39%)	32/81 (40%)
Žena	31/98 (32%)	51/87 (59%)

N = Broj ispitanika u populaciji s namjerom liječenja i skupini liječenja; n = Broj ispitanika s 28-dnevnim ishodom. Nazivnik za postotke je ukupan broj ispitanika u određenoj skupini.

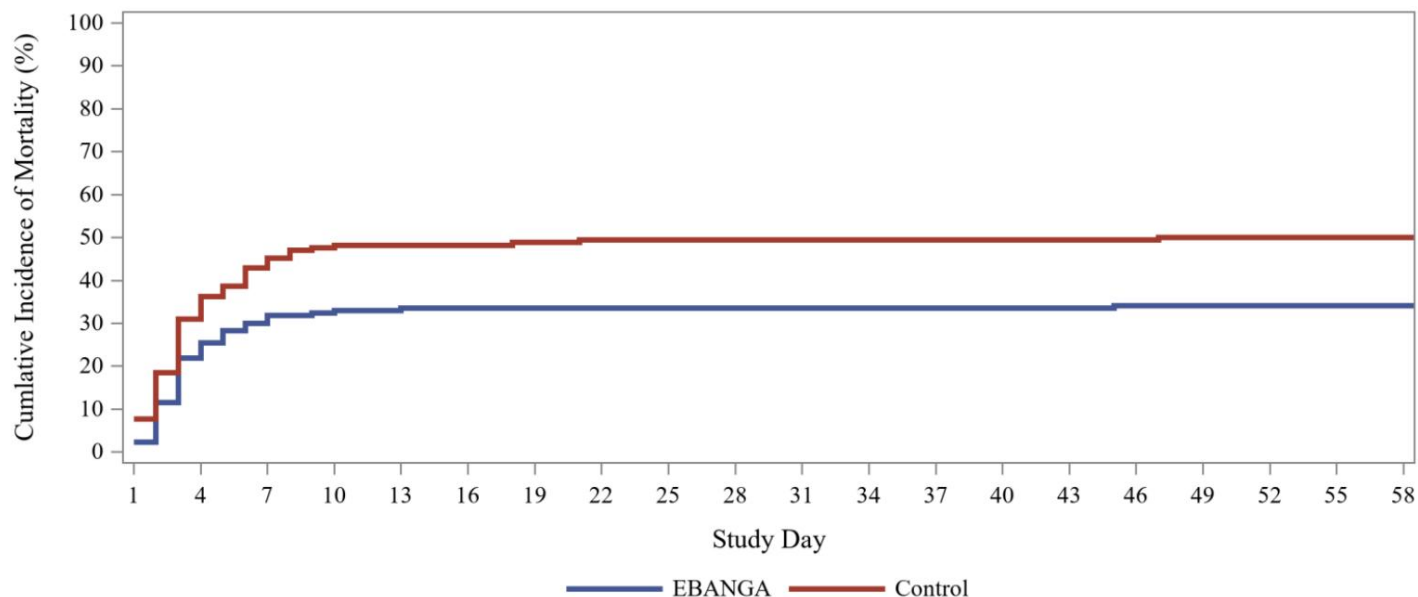
^a I EBANGA i kontrolna skupina primijenjeni su uz optimiziranu standardnu skrb

^b 95% CI za razliku = 95% intervali pouzdanosti izračunati su inverzijom dvaju jednostranih egzaktnih testova.

^c Rezultat je značajan prema međugranici zaustavljanja, $p < 0,028$.

^d Cepheid GeneXpert Ebola® test koji se koristi za detekciju RNA Zaire ebolavirusa

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za ukupnu smrtnost u PALM ispitivanju



16 NAČIN ISPORUKE / SKLADIŠTENJE I RUKOVANJE

Kako se isporučuje

EBANGA (ansuvimab-zykl) za injekciju isporučuje se kao sterilni, bez konzervansa, bjelkasti do bijeli liofilizirani prašak u bočici za jednokratnu upotrebu (NDC 80673-001-01) za rekonstituciju i daljnje razrjeđivanje.

Jedna primarna kutija (NDC 80673-001-36) sadrži trideset i šest bočica od 400 mg pakiranih u kutiju koja sadrži ili jednu primarnu kutiju (NDC 80673-777-01), četiri primarne kutije (NDC 80673-777-04) ili osam primarnih kutija (NDC 80673-777-08).

Skladištenje i rukovanje

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C (36°F do 46°F) u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati. Ne tresti.

Prije rekonstitucije, ostavite bočicu(e) EBANGA-e da dosegnu sobnu temperaturu (15 °C do 27 °C [59 °F do 81 °F]) otprilike 20 minuta. Ako se iz bilo kojeg razloga rekonstitucija ne može odmah započeti nakon postizanja sobne temperature, bočice koje NISU rekonstituirane mogu se čuvati na sobnoj temperaturi, zaštićene od svjetlosti, najviše 24 sata.

Nakon rekonstitucije, cijelo vrijeme čuvanja rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine u IV vrećici treba zaštititi od svjetlosti i ograničiti na 4 sata na sobnoj temperaturi od 15°C do 27°C (59°F do 81°F) ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F).

Datum isteka roka valjanosti proizvoda dostupan je na web stranici specifičnoj za proizvod, a ažuriranja se često ponavljaju. QR kod (brzi odgovor) na kraju ove brošure može se skenirati putem mobilnog telefona i uputit će korisnika na web stranicu EBANGA. Korisnici će se morati registrirati za ovlaštenu pristup informacijama specifičnim za seriju putem broja serije otisnutog na kutiji koja sadrži jednu, četiri ili osam kutija s 36 bočica.

Molimo Vas da pristupite web stranici pomoću priloženog QR koda. Alternativno, posjetite:

www.EBANGA.com. Ne koristite EBANGU nakon isteka roka valjanosti koji je dostupan na ovoj web stranici.

17 INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom

Obavijestite pacijente da su tijekom i nakon infuzije lijeka EBANGA zabilježene reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom, te da odmah prijave ako osjete bilo kakve simptome sistemskih reakcija preosjetljivosti [vidjeti Upozorenja i mjere opreza (5.1)].

Laktacija

Uputite pacijentice sa zairskim ebolavirusom da ne doje zbog rizika prijenosa zairskog ebolavirusa na dijete [vidjeti Primjena u specifičnim populacijama (8.2)].

Proizvođač:



Ridgeback Biotherapeutics, LP
3480 Glavna autocesta, Jedinica 402
Miami, FL 33133
Broj američke dozvole 2162



[EBANGA™ je zaštitni znak tvrtke Ridgeback Biotherapeutics, LP]
© 2020 Ridgeback Biotherapeutics, LP. Sva prava pridržana.

