

GLAVNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU LIJEKOVA

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

INMAZEB® (atoltivimab, maftivimab i odesivimab-ebgn) injekcija, za intravensku upotrebu

Početno odobrenje u SAD-u: 2020.

INDIKACIJE I UPORABA INMAZEB je kombinacija monoklonskih

antitijela usmjerenih na glikoprotein Orthoebolavirus zairene (atoltivimab, maftivimab i odesivimab), indicirana za liječenje infekcije uzrokovane Orthoebolavirus zairene u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, uključujući novorođenčad majki koje su RT-PCR pozitivne na Orthoebolavirus zairene

infekcija. (1)

Ograničenje upotrebe

- Djelotvornost INMAZEB-a nije utvrđena za druge vrste rodova Orthoebolavirus i Orthomarbuvirus .
- Orthoebolavirus zairene može se promijeniti tijekom

vremena, a čimbenici kao što su

Pojava rezistencije ili promjene u virulenciji virusa mogle bi smanjiti kliničku korist antivirusnih lijekova. Prilikom odlučivanja o upotrebi INMAZEBA, uzmite u obzir dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijekove za cirkulirajuće sojeve Orthoebolavirusa zairene .

DOZIRANJE I PRIMJENA

Preporučena doza INMAZEB-a je 50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg, razrijeđena i primijenjena kao jedna intravenska infuzija. (2.1)

Za informacije o pripremi i primjeni pogledajte Potpune informacije o propisivanju. (2.2)

OBLICI DOZIRANJA I JAČINE Injekcija: • 241,7 mg atoltivimaba, 241,7 mg maftivimaba

i 241,7 mg

odesivimaba na 14,5 mL (16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL) u bočici za jednokratnu dozu. (3)

• 483,3 mg atoltivimaba, 483,3 mg maftivimaba i 483,3 mg odesivimaba na 14,5 mL (33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL) u bočici s jednom dozom. (3)

KONTRAINDIKACIJE

Ništa. (4)

UPOZORENJA I MJERE OPREZA

Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom: Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom, zabilježene su tijekom i nakon infuzije INMAZEBA. 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 INMAZEBA i pružite odgovarajuću hitnu pomoć. (5.1)

NUSPOREĐENE REAKCIJE

Najčešći neželjeni događaji (učestalost ≥ 20%) bili su pireksija, zimica, tahikardija, tahipneja i povraćanje. (6.1)

Za prijavu SUMNJI NA NUSPOJAVE obratite se tvrtki Regeneron na broj 1-844-734-6643 ili [www.regeneron.com/contact](http://www.regeneron.com/contact) ili FDA na broj 1-800-FDA-1088 ili [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA

Interakcija sa živim cjepivom indiciranim za prevenciju ortoebolavirusa infekcija zairensom : Nisu provedene studije interakcije cjepiva. INMAZEB može smanjiti učinkovitost živog cjepiva. Interval između živih cijepjenja nakon početka terapije INMAZEB-om treba biti u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. (7.1)

UPORABA U ODREĐENIM POPULACIJAMA

Dojenje: Pacijenticama zaraženim Orthoebolavirusom zairensom treba savjetovati da ne doje zbog mogućnosti zaraze Orthoebolavirusom zairensom. prijenos. (8.2)

Pogledajte 17 za INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

Revidirano: 12/2024

POTPUNE INFORMACIJE O PROPISIVANJU: SADRŽAJ\*

1 INDIKACIJE I UPORABA

2 DOZIRANJE I PRIMJENA

2.1 Preporučena doza

2.2 Priprema i primjena

3 OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

4 KONTRAINDIKACIJE

5 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

5.1 Reakcije preosjetljivosti, uključujući reakcije povezane s infuzijom

Događaji

6 NUSPOJAVE 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

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

INMAZEB je indiciran za liječenje infekcije uzrokovane Orthoebolavirusom zairensis u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, uključujući novorođenčad majki koja je RT-PCR pozitivna na infekciju Orthoebolavirusom zairensis [vidjeti [Doziranje i primjena \(2.2\)](#) i [Kliničke studije \(14\)](#)].

#### Ograničenja upotrebe

Učinkovitost INMAZEB-a nije utvrđena za druge vrste iz rodova Orthoebolavirus i Orthomarburgvirus .

Orthoebolavirus zairensis može se mijenjati s vremenom, a čimbenici poput pojave rezistencije ili promjena u virulenciji virusa mogli bi smanjiti kliničku korist antivirusnih lijekova. Razmotrite dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijekove za cirkulirajući Orthoebolavirus zairensis. napreznja prilikom odlučivanja hoće li se koristiti INMAZEB.

### 2 DOZIRANJE I PRIMJENA

#### 2.1 Preporučena doza

INMAZEB je kombinacija triju ljudskih monoklonskih antitijela koformuliranih u omjeru 1:1:1:1: atoltivimaba, maftivimaba i odesivimaba. INMAZEB je dostupan u dvije različite jačine, koje sadrže ili 16,67 mg svakog antitijela po mL ili 33,33 mg svakog antitijela po mL [vidjeti [Oblici doziranja i jačine \(3\)](#)].

Preporučena doza INMAZEB-a je 50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg, razrijeđena i primijenjena kao jedna intravenska infuzija kako je prikazano u [Tablici 1](#) [vidjeti [Doziranje i primjena \(2.2\)](#)].

#### 2.2 Priprema i primjena

INMAZEB se mora pripremiti i primijeniti pod nadzorom zdravstvenog djelatnika. Parenteralne lijekove treba vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje prije primjene, kad god otopina i spremnik to dopuštaju. INMAZEB treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina bez vidljivih čestica. Bočicu bacite ako je otopina mutna, promijenila boju ili sadrži čestice.

#### Priprema za intravenoznu infuziju •

Preporučena doza temelji se na 50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg. Na primjer, za pacijenta tjelesne težine 50 kg preporučena doza je 2500 mg atoltivimaba, 2500 mg maftivimaba i 2500 mg odesivimaba.

- Odredite broj potrebnih bočica na temelju izračunate doze u volumenu (mL).

Broj potrebnih bočica ovisi o korištenoj jačini INMAZEB-a. Pogledajte [Tablicu 1](#) za odgovarajući volumen po kg potreban za izvlačenje iz svake dostupne jačine za pripremu doze.

Možda će biti potrebno više bočica INMAZEB-a. Svaka bočica sadrži 14,5 mL otopine INMAZEB-a, bez obzira na jačinu lijeka. Na primjer, za pacijenta od 50 kg, potreban volumen INMAZEB-a je 150 mL (11 bočica) ako se koristi otopina od 16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL ili 75 mL (6 bočica) ako se koristi otopina od 33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL.

Tablica 1: Doziranje INMAZEBA (volumen po kg) za pripremu intravenske infuzije

Prilikom korištenja	Prilikom korištenja
241,7 mg atoltivimaba, 241,7 mg maftivimaba i 241,7 mg odesivimaba na 14,5 mL	483,3 mg atoltivimaba, 483,3 mg maftivimaba i 483,3 mg odesivimaba na 14,5 mL
(16,67 mg /16,67 mg /16,67 mg po mL) Otopina	(33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL) Otopina
Uvucite 3 mL otopine po kg do pripremite dozu	Uvucite 1,5 mL otopine po kg do pripremite dozu

- Ne tresite bočicu.
- Prije intravenske infuzije, INMAZEB se mora dodatno razrijediti u intravenskoj PVC posudi infuzijska vrećica koja sadrži ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida za injekciju, USP, 5%-tnu otopinu dekstroze za injekciju, USP ili injekciju Ringerovog laktata, USP. Za novorođenčad, otopinu INMAZEB-a treba razrijediti u 5%-tnoj otopini dekstroze za injekciju, USP (vidi [Tablicu 2](#)). Ukupni volumen infuzijske otopine koja se primjenjuje temelji se na tjelesnoj težini pacijenta i naveden je u [Tablici 2](#).
- Odaberite infuzijsku vrećicu s otopinom za razrjeđivanje odgovarajućeg volumena na temelju tjelesne težine pacijenta (vidi [Tablicu 2](#)). Iz vrećice izvucite i bacite volumen otopine za razrjeđivanje jednak izračunatoj dozi INMAZEB-a u volumenu (mL). Zatim dodajte izračunati volumen INMAZEB-a u vrećicu. Na primjer:

Prilikom korištenja otopine od 16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL za pacijenta od 50 kg, izvucite i bacite 150 mL razrjeđivača iz infuzijske vrećice od 500 mL. Zatim dodajte 150 mL INMAZEB-a kako biste dobili ukupni volumen infuzije od 500 mL.

Prilikom korištenja otopine od 33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL za pacijenta od 50 kg, Iz infuzijske vrećice od 500 ml izvucite i bacite 75 ml razrjeđivača. Zatim dodajte 75 ml INMAZEBA kako biste dobili ukupni volumen infuzije od 500 ml.

Tablica 2: Volumeni i vremena infuzije INMAZEB-a prema tjelesnoj težini

Tjelesna težina (kg)	Ukupni volumen infuzije nakon Razrjeđenje (mL)a	Vrijeme infuzije
0,5 do manje od 1	7	4 sata
1 do 1,9	15	
2 do 3,9	25	3 sata
4 do 7	50	
8 do 15	100	

Tjelesna težina (kg)	Ukupni volumen infuzije nakon Razrjeđenje (mL) <sup>a</sup>	Vrijeme infuzije
16 do 38	250	2 sata
39 do 79	500	
80 do 149	1.000	
150 i više	2.000	4 sata

<sup>a</sup> Preporučeni volumen infuzije osigurava da konačna koncentracija razrijeđene otopine bude od 9,5 mg/mL do 23,7 mg/mL za otopinu od 16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL i od 9,5 mg/mL do 30 mg/mL za otopinu od 33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL. Za novorođenčad se preporučuje 5%-tna injekcija dekstroze, USP.

- Razrijeđenu otopinu promiješajte laganim okretanjem. Ne tresti.
- INMAZEB ne sadrži konzervanse. Uvijek se preporučuje davati intravenski lijek odmah nakon pripreme kad god je to moguće. Razrijeđenu otopinu INMAZEB-a čuvajte kako je navedeno u [Tablici 3](#).
- Ne zamrzavajte razrijeđenu otopinu.
- Bacite sav neiskorišteni lijek ili otpadni materijal.

Tablica 3: Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine INMAZEB-a

Razrjeđivač koji se koristi za pripremu otopine za infuziju	Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine INMAZEB-a
0,9% injekcija natrijevog klorida, USP	Čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C (77°F) ne dulje od 8 sati ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F) ne dulje od 24 sata.
5% injekcija dekstroze, USP	Čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C (77°F) ne dulje od 4 sata ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F) ne dulje od 24 sata.
Ringerova injekcija s laktatom, USP	Čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C (77°F) ne dulje od 4 sata ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F) ne dulje od 4 sata.

### Administracija

- INMAZEB mora primijeniti zdravstveni djelatnik.
- Prije primjene, razrijeđenu otopinu za infuziju pustite da postigne sobnu temperaturu.  
INMAZEB razrijeđen s 5%-tnom otopinom dekstroze za injekciju, USP, može se infuzirati na temperaturama do 35 °C (95 °F). Kada je temperatura viša od 25 °C (77 °F), odmah nakon završetka pripreme doze primijenite razrijeđeni INMAZEB s 5%-tnom otopinom dekstroze za injekciju, USP.
- Razrijeđenu infuzijsku otopinu primijenite intravenski kroz intravensku liniju koja sadrži sterilni, linijski ili dodatni 0,2-mikronski filter.
- Brzina infuzije temelji se na tjelesnoj težini pacijenta i pripremljenom volumenu infuzije. Odaberite odgovarajuću brzinu infuzije za razrijeđenu infuzijsku otopinu (vidi [Tablicu 2](#)). Važno je slijediti vrijeme infuzije navedeno u [Tablici 2](#) na temelju težine pacijenta.

- Brzina infuzije INMAZEBA može se usporiti ili prekinuti ako pacijent razvije bilo kakve znakove događaja povezanih s infuzijom ili drugih nuspojava [vidjeti [Upozorenja i mjere opreza \(5.1\)](#)].

- Ne miješajte druge lijekove s INMAZEB-om.

- Studije kompatibilnosti INMAZEBA nisu provedene pri istodobnoj primjeni drugih lijekove istovremeno kroz istu infuzijsku liniju.

### 3 OBLICI DOZIRANJA I JAČINE

INMAZEB je bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedožuta otopina dostupna kao:

- Injekcija: 241,7 mg atoltivimaba, 241,7 mg maftivimaba i 241,7 mg odesivimaba na 14,5 mL (16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL) u bočici za jednokratnu dozu.
- Injekcija: 483,3 mg atoltivimaba, 483,3 mg maftivimaba i 483,3 mg odesivimaba na 14,5 mL (33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL) u bočici za jednokratnu dozu.

### 4 KONTRAINDIKACIJE

Niti jedan.

### 5 UPOZORENJA I MJERE OPREZA

#### 5.1 Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom

Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom, zabilježene su tijekom i nakon infuzije INMAZEBA. 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 INMAZEBA. U slučaju teških ili po život opasnih reakcija preosjetljivosti, odmah prekinite primjenu INMAZEBA i pružite odgovarajuću hitnu pomoć [vidjeti [Nuspojave \(6.1\)](#)].

Infuzija se nije mogla dovršiti u 1% ispitanika koji su primili INMAZEB zbog nuspojava povezanih s infuzijom.

Brzina infuzije INMAZEBA može se usporiti ili prekinuti ako pacijent razvije bilo kakve znakove nuspojava povezanih s infuzijom ili druge nuspojave [vidjeti [Nuspojave \(6.1\)](#)].

### 6 NEŽELJENE REAKCIJE

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 možda ne odražavaju stope uočene u praksi.

Ukupno je 382 odrasla i pedijatrijska ispitanika s infekcijom Orthoebolavirusom zairensis primilo INMAZEB u jednom kliničkom ispitivanju (ispitivanje PALM) i kao dio proširenog programa pristupa provedenog u Demokratskoj Republici Kongo tijekom izbijanja Orthoebolavirusa zairensis u razdoblju 2018.-2019. U ispitivanju PALM, sigurnost INMAZEBA procijenjena je u multicentričnom, otvorenom

označeno, randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem je 154 ispitanika (115 odraslih i 39 pedijatrijskih ispitanika) primilo INMAZEB [50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg (3 mL/kg)] intravenozno kao jednokratnu infuziju, a 168 ispitanika primilo je kontrolnu skupinu u ispitivanju [vidi [Kliničke studije \(14\)](#)]. Svi ispitanici primili su optimizirano standardno liječenje. Tijekom iste epidemije, INMAZEB [50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg (3 mL/kg)] dan je 228 ispitanika (190 odraslih i 38 pedijatrijskih ispitanika) u programu proširenog pristupa.

Podaci o sigurnosti opisani u nastavku dobiveni su iz PALM ispitivanja.

[Tablica 4](#) sažima nuspojave koje su prijavljene tijekom infuzije INMAZEB-a. Procjena nuspojava kod ispitanika koji su primili INMAZEB mogla je biti otežana znakovima i simptomima osnovne infekcije Orthoebolavirusom zairensis. Najčešće nuspojave prijavljene kod najmanje 20% ispitanika koji su primili INMAZEB bile su pireksija (ili povišena temperatura), zimica, tahikardija, tahipneja i povraćanje. Profil nuspojava kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika liječenih INMAZEB-om bio je sličan.

Tablica 4: Nuspojave koje su se pojavile tijekom infuzije INMAZEB-a u 10% odraslih i pedijatrijskih ispitanika u PALM ispitivanju

Neželjeni događaji	INMAZEB (N=154) %	Kontrola (N=168) %
Pireksija (povišena temperatura)	54	58
Zimica	39	33
Tahikardija	20	32
Tahipneja	19	28
Povraćanje	19	23
Hipotenzija	15	31
Proljevanje	11	<sup>a</sup> 11
Hipoksijab	10	11

<sup>a</sup> Nuspojave u ovoj tablici prijavljene su kao preferirani pojmovi s popisa unaprijed definiranih ili drugih nuspojava koje su se dogodile tijekom dan infuzije, a uključivao je znakove i simptome koji su se pojavili tijekom ili neposredno nakon infuzije

<sup>b</sup> Nuspojave koje nisu bile unaprijed specificirane c Istraživačka terapija primijenjena kao tri odvojene infuzije

Sljedeći unaprijed određeni simptomi, koji su procijenjivani svakodnevno tijekom prijema u jedinicu za liječenje, prijavljeni su kod 40% ili više ispitanika koji su primili INMAZEB: proljev, pireksija i povraćanje. Procjena ovih simptoma mogla je biti otežana osnovnom infekcijom Orthoebolavirusom zairensis.

#### Prekid liječenja i prilagodba brzine infuzije u PALM ispitivanju

Otpriblike 99% ispitanika koji su primili INMAZEB u PALM ispitivanju uspjelo je dovršiti svoju dozu unutar tri sata. Dva ispitanika koja su primila INMAZEB (1%) nisu primila cijelu infuziju. Jedan od dva ispitanika nije dovršio infuziju INMAZEB-a zbog povišene temperature [vidjeti [Upozorenja i mjere opreza \(5.1\)](#)].

Odabrane laboratorijske abnormalnosti u PALM ispitivanju

Tablica 5 prikazuje odabrane laboratorijske abnormalnosti (pogoršanje do 3. ili 4. stupnja u usporedbi s početnim vrijednostima) za odrasle i pedijatrijske ispitanike u PALM ispitivanju.

Tablica 5: Odabrane laboratorijske abnormalnosti 3. i 4. stupnja, pogoršanje stupnja od Osnovne vrijednosti za odrasle i pedijatrijske ispitanike u PALM ispitivanju

Laboratorijski test	INMAZEB N=154 %	Kontrolirani N=168 %
Natrij, visok 154 mmol/L	9	4
Natrij, nizak < 125 mmol/L	7	11
Kalij, visok 6,5 mmol/L	13	12
Kalij, nizak < 2,5 mmol/L	9	8
Kreatinin (mg/dL) > 1,8 x ULN <sup>b</sup>	15	23
Alanin aminotransferaza (U/L) 5 x	10	14
Aspartat aminotransferaza (U/L) 5 x ULN	21	18

ULN = gornja granica normale.

<sup>a</sup> Gradirano prema Odjelu za AIDS (DAIDS) v2.1.

<sup>b</sup> ULN za kreatinin bio je 1,2 mg/dL. Kriterij za povećanje na 1,5 x od početne vrijednosti primijenjen je ako je stupanj pogoršanja bio viši.

## 6.2 Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Detekcija stvaranja antitijela uvelike ovisi o osjetljivosti i specifičnosti testa. Osim toga, na uočenu incidenciju pozitivnosti antitijela (uključujući neutralizirajuća antitijela) u testu može utjecati nekoliko čimbenika, uključujući metodologiju testa, rukovanje uzorkom, vrijeme prikupljanja uzorka, istodobne lijekove i osnovnu bolest. Iz tih razloga, usporedba incidencije antitijela u studiji opisanoj u nastavku s incidencijom antitijela u drugim studijama ili s drugim proizvodima atoltivimaba, maftivimaba i odesivimaba može biti obmanjujuća.

Razvoj antitijela protiv atoltivimaba, maftivimaba i odesivimaba procijenjen je kod 24 zdrave odrasle osobe u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji s povećanjem doze. Imunogeni odgovori na atoltivimab, maftivimab i odesivimab nisu otkriveni na početku ili unutar 168 dana nakon primjene doze ni kod jednog ispitanika.

## 7 INTERAKCIJE S LIJEKOVIMA

### 7.1 Interakcije cjepiva

Nisu provedena ispitivanja interakcija cjepiva i terapije na ljudima koji su koristili INMAZEB. Međutim, zbog potencijala INMAZEB-a da inhibira replikaciju živog virusa cjepiva indiciranog za sprječavanje infekcije Orthoebolavirus zairensis i moguće smanji učinkovitost cjepiva, izbjegavajte istodobnu primjenu živog cjepiva tijekom liječenja INMAZEB-om. Interval između cijepjenja živim cjepivom nakon početka

Terapija INMAZEB-om treba biti u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Učinkovitost INMAZEB-a među ispitanicima koji su prijavili primitak rekombinantnog živog cjepiva prije uključivanja u kliničko ispitivanje PALM bila je slična ispitanicima koji nisu primili cjepivo.

## 8 UPOTREBA U SPECIFIČNIM POPULACIJAMA

### 8.1 Trudnoća

#### Sažetak rizika

Infekcija ortoebolavirusom zairense 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 i programa proširenog pristupa u kojem su trudnice s ortoebolavirusom

zairense infekcija liječena INMAZEB-om pokazuju visoku stopu majčinog i fetalnog/neonatalnog morbiditeta u skladu s objavljenom literaturom o riziku povezanom s osnovnom majčinom infekcijom Orthoebolavirusom zairense . Ovi podaci nisu dovoljni za procjenu rizika povezanog s lijekom od većih urođenih mana, pobačaja ili nepovoljnog ishoda za majku/fetus.

Studije reprodukcije na životinjama s INMAZEB-om nisu provedene. Ljudska monoklonska antitijela, poput INMAZEB-a, prenose se kroz placentu; stoga se INMAZEB 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 Orthoebolavirusom zairense. Većina takvih trudnoća rezultira majčinom smrću pobačajem, mrtvorodenčetom ili neonatalnom smrću. Liječenje se ne smije prekinuti zbog trudnoće.

### 8.2 Laktacija

#### Sažetak rizika

Centri za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuju da pacijentice s potvrđenim Orthoebolavirusom zairense ne doje svoju djecu kako bi smanjile rizik od postnatalnog prijenosa infekcije Orthoebolavirusom zairense .

Nema podataka o prisutnosti atoltivimaba, maftivimaba i odesivimab-ebgna 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 dojenčeta atoltivimabu, maftivimabu ili odesivimab-ebgnu nisu poznati.

### 8.4 Pedijatrijska primjena

Sigurnost i učinkovitost INMAZEBA za liječenje infekcije uzrokovane Orthoebolavirusom zairense utvrđene su kod pedijatrijskih bolesnika od rođenja do mlađe od 18 godina. Primjena INMAZEBA za ovu indikaciju potkrijepljena je dokazima iz multicentričnog, otvorenog, randomiziranog kontroliranog ispitivanja INMAZEBA kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika koje je uključivalo 39 pedijatrijskih ispitanika od rođenja do mlađe od 18 godina, uključujući novorođenčad rođenu od majke koja je RT-PCR pozitivna na infekciju Orthoebolavirusom zairense . Mortalitet i sigurnost nakon 28 dana kod odraslih i pedijatrijskih ispitanika liječenih INMAZEBom bili su slični [vidjeti [Nuspojave \(6.1\)](#) i [Kliničke studije \(14\)](#)]. Dodatnih 38 pedijatrijskih ispitanika od rođenja do mlađe od 18 godina primalo je INMAZEB u proširenom programu pristupa.

8,5 Gerijatrijska upotreba

Klinička ispitivanja INMAZEBA nisu uključivala dovoljan broj ispitanika u dobi od 65 i više godina kako bi se utvrdilo reagiraju li drugačije od mlađih ispitanika. Od 154 ispitanika s infekcijom Orthoebolavirusom zairensis koji su primili INMAZEB u randomiziranom kontroliranom ispitivanju, 5 (3,2%) bilo je u dobi od 65 ili više godina. Ograničeno kliničko iskustvo nije utvrdilo razlike u odgovorima između starijih i mlađih ispitanika.

11 OPIS

Atoltivimab, maftivimab i odesivimab-ebgn su kombinacija Orthoebolavirus zairensis rekombinantna ljudska monoklonska antitijela IgG1 usmjerena na glikoprotein (GP) slične strukture. Ljudska monoklonska antitijela, atoltivimab, maftivimab i odesivimab, proizvode se tehnologijom rekombinantne DNA u suspenzijskoj kulturi stanica jajnika kineskog hrčka (CHO) i imaju približnu molekularnu težinu od 145 kDa, 146 kDa i 144 kDa.

INMAZEB (atoltivimab, maftivimab i odesivimab-ebgn) injekcija za intravensku primjenu je sterilna otopina bez konzervansa, bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedožuta, bez vidljivih čestica.

INMAZEB injekcija se isporučuje u dvije jačine:

- 16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL: Svaka bočica sadrži 241,7 mg atoltivimaba, 241,7 mg maftivimaba i 241,7 mg odesivimaba u 14,5 mL. Svaki mL sadrži 16,67 mg atoltivimaba, 16,67 mg maftivimaba, 16,67 mg odesivimaba i L-histidin (0,74 mg), L-histidin monohidroklorid monohidrat (1,09 mg), polisorbat 80 (1 mg), saharozu (100 mg) i vodu za injekcije, USP s pH vrijednošću 6,0.
- 33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL: Svaka bočica sadrži 483,3 mg atoltivimaba, 483,3 mg maftivimaba i 483,3 mg odesivimaba u 14,5 mL. Svaki mL sadrži 33,33 mg atoltivimaba, 33,33 mg maftivimaba, 33,33 mg odesivimaba i L-histidin (0,74 mg), L-histidin monohidroklorid monohidrat (1,09 mg), polisorbat 80 (1 mg), saharozu (100 mg) i vodu za injekcije, USP s pH vrijednošću 6,0.

12 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA

12.1 Mehanizam djelovanja

INMAZEB je antivirusni lijek koji se sastoji od tri rekombinantna ljudska monoklonska antitijela IgG1k (atoltivimab, maftivimab i odesivimab) koja inhibiraju ortoebolavirus zairensis [vidjeti [Mikrobiologija \(12.4\)](#)].

12.2 Farmakodinamika

Odnosi između izloženosti i odgovora na atoltivimab, maftivimab i odesivimab te vremenski tijek farmakodinamičkog odgovora nisu poznati.

### 12.3 Farmakokinetika

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pacijente s infekcijom Orthoebolavirusom zairense . Farmakokinetika atoltivimaba, maftivimaba i odesivimaba u 18 zdravih ispitanika u dobi od 21 do 60 godina je linearna i proporcionalna dozi u rasponu od 1 mg atoltivimaba, 1 mg maftivimaba i 1 mg odesivimaba po kg do 50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg (0,02 do 1 puta odobrena preporučena doza) INMAZEBA nakon jedne intravenske (IV) infuzije. Farmakokinetički parametri za pojedinačna antitijela INMAZEBA navedeni su u [Tablici 6](#).

Tablica 6: Farmakokinetički parametri INMAZEB-a primijenjenog intravenski kod zdravih Predmeti

	Atoltivimab 50 mg/kg	Maftivimab 50 mg/kg	Odesivimab 50 mg/kg
Sistemska izloženost (n=6)			
Srednja (SD) Cmax, mg/L	1.220 (101)	1.280 (68,0)	1.260 (81,2)
Srednja (SD) AUCinf, mg dan/L	17.100 (4.480)	18.700 (4.100)	25.600 (5.040)
Distribucija			
Srednji (SD) volumen distribucije pri Stanje ravnoteže, mL/kg	58,2 (2,66)	57,6 (3,89)	56,0 (3,16)
Eliminacija			
Prosječno (SD) vrijeme polueliminacije (dani)	21,2 (3,36)	22,3 (3,09)	25,3 (3,86)
Prosječni (SD) klirens (mL/dan/kg)	3,08 (0,719)	2,78 (0,558)	2,02 (0,374)

INMAZEB je primijenjen u ukupnoj dozi od 50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg u omjeru 1:1:1.

#### Specifične populacije

Utjecaj dobi (< 21 ili > 60), oštećenja bubrega ili oštećenja jetre na farmakokinetiku atoltivimaba, maftivimaba i odesivimaba nije poznat.

#### 12.4 Mikrobiologija

##### Mehanizam djelovanja

INMAZEB je kombinacija tri rekombinantna ljudska monoklonska antitijela IgG1 $\kappa$ , od kojih svako cilja glikoprotein Orthoebolavirus zairense (EBOV GP). Orthoebolavirus zairense (EBOV) kodira jedini protein ovojnice, glikoprotein, koji posreduje u pričvršćivanju virusa i fuziji membrane s membranama stanica domaćina. Osim toga, GP se eksplicira na površini stanica domaćina zaraženih Orthoebolavirusom zairense, što ga čini metom za antitijela koja mogu posredovati u ubijanju tih stanica staničnom citotoksičnošću ovisnom o antitijelima i/ili drugim efektorskim funkcijama. 3 antitijela koja čine kombinaciju vežu se za 3 nepreklapajuća epitopa na GP-u i sva 3 antitijela mogu se istovremeno vezati za GP. Srednje KD vrijednosti za atoltivimab, maftivimab i odesivimab bile su 7,84 nM, 3,34 nM i 8,26 nM, što je određeno površinskom plazmionskom rezonancijom. Maftivimab je neutralizirajuće antitijelo koje blokira ulazak virusa u osjetljive stanice. Odesivimab je neneutralizirajuće antitijelo koje inducira efektorsku funkciju ovisnu o antitijelima putem Fc $\gamma$ RIIIa signalizacije kada se veže za svoju metu. Odesivimab se također veže na

topljivi oblik ortoebolavirusnog zairenske glikoproteina (sGP). Atoltivimab kombinira i neutralizacijske i FcyRIIIa signalne aktivnosti.

#### Antivirusno djelovanje

U testu infekcije živim virusom na Vero stanicama, maftivimab je neutralizirao sojeve Mayinga, Kikwit i Makona Orthoebolavirus zairenske, s koncentracijom između 0,2 i 1,2 nM (0,03 i 0,18 µg/mL), pružajući 80% inhibicije virusne infekcije u testu neutralizacije smanjenja plaka (PRNT-80). Atoltivimab i odesivimab nisu pokazali nikakvu neutralizirajuću aktivnost u ovom testu. Efektorska aktivnost pojedinačnih antitijela INMAZEB procijenjena je staničnom linijom koja eksprimira EBOV Makona-GP i reporterskim efektorskim stanicama Jurkat/NFAT-Luc/FcyRIIIa. EC50

Vrijednosti atoltivimaba i odesivimaba bile su 2,9 nM odnosno 1,6 nM, dok maftivimab nije pokazao nikakvu FcyRIIIa signalnu aktivnost pri maksimalnoj testiranoj koncentraciji od 40 nM.

Liječenje rebus makakija zaraženih Orthoebolavirusom zairenske jednom intravenskom dozom INMAZEB-a (50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg) općenito je zaštitilo zaražene životinje od smrti uzrokovane Orthoebolavirusom zairenske kada je lijek primijenjen 5 dana nakon infekcije.

#### Otpornost

Nema dostupnih kliničkih podataka o razvoju rezistencije EBOV-a na INMAZEB. Prethodno identificirane supstitucije u EBOV-u procijenjene su na aktivnost vezanja, neutralizacije i ADCC-a.

Rezultati ovih testova prikazani su u [Tablici 7](#), [Tablici 8](#) i [Tablici 9](#). Klinički značaj ovih zamjena nije poznat.

#### Vezna aktivnost

Vezanje je procijenjeno elektrokemiluminiscencijskim (ECL) testom korištenjem čestica sličnih virusu (VLP) pseudotipiziranih s EBOV Makona 2014 referentnim GP-om ili varijantnim EBOV GP-om. Rezultati ovog testa prikazani su u [Tablici 7](#).

Tablica 7: Sažetak smanjenog vezanja atoltivimaba, odesivimaba, maftivimaba i

INMAZEB u VLP-ove pseudotipizirane s EBOV GP varijantama u usporedbi s EBOV-om Makona 2014 GP referenca

Orthoebolavirus zairenske varijanta	Smanjeno vezanje Aktivnost Atoltivimab sam	Smanjeno vezanje Aktivnost Odesivimab sam	Smanjeno vezanje Aktivnost Maftivimab sam	Smanjeno vezanje Aktivnost INMAZEB-a
P34S	NCa	NCa	NCa	NCa
N40D	NCa	NCa	NCa	NCa
T144M	NCa	9 putab	NCa	NCa
P209T	NCa	NCa	NCa	NCa
Q221K	NCa	NCa	NCa	NCa
G224D	NCa	9 putab	NCa	NCa
L239S	NCa	NCa	NCa	NCa
K265M	NCa	NCa	NCa	NCa
G271E	NCa	NCa	NCa	NCa
L273P	NCa	NCa	NCa	NCa
I274M	NCa	NCa	NCa	NCa

Orthoebolavirus zairensis varijanta	Smanjeno vezanje Aktivnost Atoltivimab sam	Smanjeno vezanje Aktivnost Odesivimab sam	Smanjeno vezanje Aktivnost Maftivimab sam	Smanjeno vezanje Aktivnost INMAZEB-a
W275L	NcA	NcA	NcA	NcA
E280G	>186 puta	NcA	NcA	NcA
E304A	NcA	NcA	NcA	NcA
S347F	NcA	NcA	NcA	NcA
R501G	NcA	NcA	NcA	NcA
A507S	NcA	NcA	NcA	NcA
A507T	NcA	NcA	NcA	NcA
I527T	NcA	NcA	NcA	NcA
G528R	NcA	NcA	454 puta	NcA
F535L	NcA	NcA	NcA	NcA
T544I	NcA	NcA	NcA	NcA
H549R	NcA	NcA	NcA	NcA
N563T	NcA	NcA	>454-struka	NcA
E564A	NcA	NcA	NcA	NcA
E564K	NcA	NcA	>454-struka	NcA
K588N	NcA	NcA	NcA	NcA

NC, bez promjene: smanjenje aktivnosti vezanja <5,1 puta u usporedbi s referentnim GP-om EBOV Makona 2014. Promjena vrijednosti EC50 <5,1 puta je unutar inherentne varijabilnosti ovog testa. Međutim, prag promjene <5,1 puta ne može isključiti mogućnost da supstitucije koje dovode do promjena ispod ovog praga imaju značajan utjecaj na vezanje. Klinički značaj smanjenja aktivnosti vezanja 5,1 puta nije poznat. Tamo gdje se vrijednost EC50 nije mogla točno izračunati, promjena potentnosti mAb u prisutnosti svakog mutanta izračunata je dijeljenjem maksimalne testirane koncentracije antitijela (333 nM) s vrijednošću EC50 izračunatom

<sup>b</sup> za atoltivimab, odesivimab, maftivimab i INMAZEB u prisutnosti referentnog VLP-a.

## Aktivnost neutralizacije

Neutralizacija atoltivimabom, maftivimabom i INMAZEB-om procijenjena je korištenjem VLP-ova pseudotipiziranih s EBOV Makona 2014 referentnim GP-om ili varijantnim EBOV GP-om. Odesivimab nije pokazao nikakvu neutralizirajuću aktivnost u ovom testu. Rezultati ovog testa prikazani su u [Tablici 8](#).

Tablica 8: Sažetak smanjene aktivnosti neutralizacije VLP-a atoltivimaba, maftivimaba i INMAZEBa

Orthoebolavirus zairensis varijanta	Smanjena neutralizacija Aktivnost samog atoltivimaba	Smanjena neutralizacija Aktivnost Maftivimaba Sam	Smanjena neutralizacija Aktivnost INMAZEB-a
P34S	Ncb	Ncb	Ncb
N40D	Ncb	Ncb	Ncb
T144M	Ncb	Ncb	Ncb
P209T	Ncb	Ncb	Ncb
Q221K	Ncb	Ncb	Ncb
G224D	Ncb	Ncb	Ncb
L239S	Ncb	Ncb	Ncb
K265M	>506 puta	Ncb	Ncb
G271E	Ncb	Ncb	Ncb
L273P	>506 puta	Ncb	Ncb
I274M	Ncb	Ncb	Ncb
W275L	>170 putac	Ncb	Ncb
E280G	>445 putac	6 puta	9 puta

Orthoebolavirus zairensis varijanta	Smanjena neutralizacija Aktivnost samog atoltivimaba	Smanjena neutralizacija Aktivnost Maftivimaba Sam	Smanjena neutralizacija Aktivnost INMAZEB-a
E304A	>506 puta	NCb	NCb
S347F	NCb	NCb	NCb
R501G	NCb	NCb	NCb
A507S	NCb	NCb	NCb
A507T	NCb	NCb	NCb
I527T	NCb	NCb	NCb
G528R	NCb	>81 puta	NCb
F535L	NCb	NCb	NCb
T544I	NCb	NCb	NCb
H549R	NCb	NCb	NCb
N563T	NCb	>81-strukoc	NCb
E564A	NCb	38 puta	5 puta
E564K	5 puta	>451-strukoc	6 puta
K588N	NCb	NCb	NCb

a Smanjenje neutralizacijske aktivnosti odesivimaba višestruko nije se moglo izračunati jer unutar testiranog raspona koncentracija nije uočena aktivnost ovisna o koncentraciji.

<sup>b</sup> NC, bez promjene: smanjenje aktivnosti neutralizacije <4,3 puta u usporedbi s referentnim GP-om EBOV Makona 2014. Promjena vrijednosti EC50 <4,3 puta je unutar inherentne varijabilnosti ovog testa. Međutim, prag promjene <4,3 puta ne može isključiti mogućnost da supstitucije koje dovode do promjena ispod ovog praga imaju značajan utjecaj na neutralizaciju. Klinički značaj smanjenja aktivnosti neutralizacije 4,3 puta nije

poznat. c Tamo gdje se vrijednost EC50 nije mogla točno izračunati, promjena potentnosti mAb u prisutnosti svakog mutanta izračunata je dijeljenjem maksimalne testirane koncentracije antitijela (66,67 nM) s vrijednošću EC50 izračunatom za REGN3470, REGN3471, REGN3479 i REGEN-EB3 u prisutnosti referentnog VLP-a.

#### Stanična citotoksičnost ovisna o antitijelima

Potencijal posredovanja stanične citotoksičnosti ovisne o antitijelima (ADCC) procijenjen je korištenjem surogatnog ADCC reporterskog biološkog testa kojim se mjeri FCGR3A signalizacija. Maftivimab nije pokazao nikakvu ADCC aktivnost u ovom testu. Rezultati ovog testa prikazani su u [Tablici 9](#).

Tablica 9: Sažetak smanjenih ADCC aktivnosti atoltivimaba, odesivimaba i INMAZEBa

Orthoebolavirus zairensis varijanta	Smanjena ADCC aktivnost atoltivimaba	Smanjena ADCC aktivnost Odesivimaba	Smanjena ADCC aktivnost INMAZEB
P34S	NCb	NCb	NCb
N40D	NCb	NCb	NCb
T144M	NCb	>59 putac	NCb
P209T	NCb	4 puta	NCb
Q221K	NCb	3 puta	NCb
G224D	NCb	>59 putac	NCb
L239S	NCb	5 puta	3 puta
K265M	65 puta	6 puta	28 puta
G271E	NCb	24 puta	NCb
L273P	10 puta	6 puta	19 puta
I274M	NCb	NCb	6 puta
W275L	25 puta	NCb	8 puta
E280G	>237 putac	NCb	6 puta
E304A	NCb	NCb	NCb
S347F	NCb	3-struko	NCb

Ortoebolavirus zairenska varijanta	Smanjena ADCC aktivnost atoltivimaba	Smanjena ADCC aktivnost Odesivimaba	Smanjena ADCC aktivnost INMAZEB
R501G	NCb	NCb	NCb
A507S	NCb	12 puta	NCb
A507T	NCb	10 puta	NCb
I527T	NCb	6 puta	NCb
G528R	NCb	NCb	NCb
F535L	NCb	8-struko	NCb
T544I	NCb	NCb	NCb
H549R	NCb	7-struko	4-struko
N563T	NCb	NCb	NCb
E564A	NCb	NCb	NCb
E564K	NCb	NCb	NCb
K588N	NCb	NCb	NCb

a Smanjenje ADCC aktivnosti za maftivimab i odgovora antitijela na odabrane varijante nije se moglo izračunati jer nije uočena aktivnost ovisna o koncentraciji unutar testiranog raspona koncentracija NC, bez promjene: smanjenje ADCC aktivnosti

b <2,9 puta u usporedbi s referentnim EBOV Makona 2014 GP. Promjena ADCC aktivnosti <2,9 puta je unutar inherentne varijabilnosti ovog testa. Međutim, prag promjene <2,9 puta ne može isključiti mogućnost da supstitucije koje dovode do promjena ispod ovog praga imaju značajan utjecaj na ADCC aktivnost. Klinički značaj smanjenja ADCC aktivnosti od 2,9 puta nije poznat c Tamo gdje se vrijednost EC50 nije mogla točno izračunati, promjena EC50 u prisutnosti svakog mutanta izračunata je dijeljenjem

maksimalne testirane koncentracije antitijela (100 nM) s vrijednošću EC50 izračunatom za REGN3470, REGN3471 s ADCC aktivnošću dobivenom s ciljnim stanicama koje ekspresiraju referentni EBOV GP (EBOV Makona 2014)

#### Imunološki odgovor

Studije interakcija s rekombinantnim živim cjepivima protiv EBOV-a i INMAZEB-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 INMAZEB-om.

14 KLINIČKE STUDIJE

Učinkovitost INMAZEB-a procijenjena je u PALM-u, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom kontroliranom ispitivanju koje je sponzorirao Nacionalni institut za alergije i zarazne bolesti (NIAID; NCT03719586). Ispitivanje je provedeno 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 Orthoebolavirusom zairensis i simptomima bilo kojeg trajanja koji su primali optimiziranu standardnu skrb (oSOC). Ispitanici su nasumično raspoređeni u skupine koje su primale INMAZEB (50 mg atoltivimaba, 50 mg maftivimaba i 50 mg odesivimaba po kg) intravenski kao jednu infuziju, kontrolnu skupinu od 50 mg/kg intravenski 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) Orthoebolavirus zairensis 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 Orthoebolavirus zairensis nakon ciklusa dodijeljenog joj je istraživačkog lijeka također su bila prihvatljiva za uključivanje prema diskreciji istraživača u vezi s vjerojatnošću da je novorođenče zaraženo. Randomizacija je stratificirana prema pragu ciklusa reverzne transkripcije-PCR izračunatom korištenjem NP ciljeva (CtNP 22,0 vs >22,0; što odgovara visokom i niskom virusnom opterećenju) i mjestu Jedinice za liječenje ebole (ETU). Svi ispitanici primili su oSOC koji se sastojao od minimalno

intravenske tekućine, dnevne kliničke laboratorijske pretrage, korekcija hipoglikemije i elektrolitskog disbalansa te antibiotici širokog spektra i antimalarici, prema indikacijama.

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

Demografski podaci i osnovne karakteristike navedene su u [Tablici 10](#) u nastavku.

Tablica 10: Demografski podaci i osnovne karakteristike u PALM ispitivanju

Parametar	INMAZEB (N=154)	Kontrolirani (N=153)
Prosječna dob (godine)	28	31
Dob <1 mjesec (%)	1 (1%)	2 (1%)
Dob od 1 mjeseca do <1 godine (%)	4 (3%)	1 (1%)
Dob od 1 godine do < 6 godina (%)	18 (12%)	13 (8%)
Dob od 6 godina do <12 godina (%)	8 (5%)	4 (3%)
Dob od 12 godina do <18 godina (%)	8 (5%)	8 (5%)
Dob od 18 godina do <50 godina (%)	93 (60%)	105 (69%)
Dob od 50 godina do <65 godina (%)	17 (11%)	18 (12%)
Dob 65 godina (%)	5 (3%)	2 (1%)
Žene (%)	90 (58%)	80 (52%)
Pozitivan rezultat testa na trudnoću, n (%)	2/67 (3%)	4/61 (7%)
Prag RT-PCR CtNP ciklusa 22, n	66	64
Srednji RT-PCR CtNP (IQR)	22,7 (20,1, 28,1)	22,9 (18,8, 26,4)
Srednji kreatinin (IQR)	1,0 (0,7, 4,0)	1,1 (0,7, 3,2)
Srednji AST (IQR)	225,5 (98,0, 941,0)	351,0 (109, 1404,0)
Srednji ALT (IQR)	165,0 (56,0, 418,0)	223,5 (47,0, 564,0)
Medijan dana od pojave simptoma do randomizacije (IQR)	5,0 (3,0, 7,0)	5,0 (3,0, 7,0)
Prijavljeno cijepljenje cjepivom rVSV-ZEBOV, n (%)	34 (22%)	41 (27%)
<10 dana prije upisa na ETU	20/34 (59%)	21/41 (51%)
10 dana prije prijema na ETU	14/34 (41%)	18/41 (44%)
Vrijeme nepoznato	0/34 (0%)	2/41 (5%)

Pozitivan test na trudnoću izračunat je na temelju ispitanica koje su imale rezultat testa na trudnoću.

CtNP = prag ciklusa izračunat korištenjem NP ciljeva; IQR = interkvartilni raspon; AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; ETU = jedinica za liječenje ebola

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

Rezultati učinkovitosti smrtnosti prikazani su u [Tablici 11](#).

Tablica 11: Stope smrtnosti u PALM ispitivanju

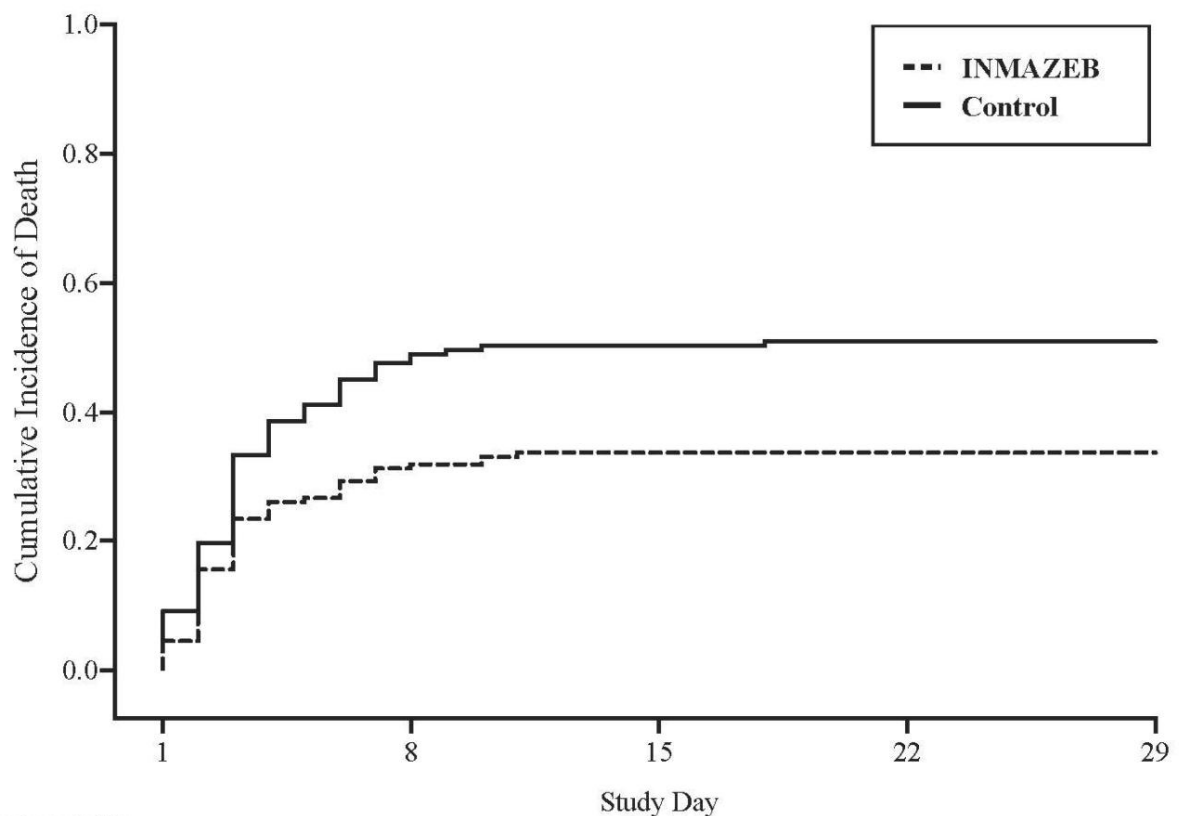
Krajnje točke učinkovitosti	INMAZEBa (N=154)	Kontrole (N=153)
Ukupno		
Mortalitet nakon 28 dana, n (%)	52 (34%)	78 (51%)
Razlika u stopi smrtnosti u odnosu na kontrolu (95% CI)	-17,2 (-28,4, -2,6)	
p-vrijednost <sup>b</sup>	0,0024	
Osnovno virusno opterećenje		
Visoko virusno opterećenje (CtNP ≤ 22) <sup>c</sup>	n=66	n=64
Mortalitet nakon 28 dana, n (%)	42 (64%)	56 (88%)
Razlika u stopi smrtnosti u odnosu na kontrolu (95% CI)	-23,9 (-43,8, -6,4)	
Nisko virusno opterećenje (CtNP > 22) <sup>c</sup>	n=88	n=88
Mortalitet nakon 28 dana, n (%)	10 (11%)	22 (25%)
Razlika u stopi smrtnosti u odnosu na kontrolu (95% CI)	-13,6 (-31,8, -1,4)	
Dobna skupina		
Odrasli (u dobi ≥ 18 godina)	39/115 (34%)	67/125 (54%)
od 12 do < 18 godina	2/8 (25%)	4/8 (50%)
od 6 do < 12 godina	1/8 (13%)	1/4 (25%)
< 6 godina starosti	10/23 (43%)	6/16 (38%)
Seks		
Muški	21/64 (33%)	31/73 (42%)
Žena	31/90 (34%)	47/80 (59%)

a I INMAZEB i kontrolna skupina primijenjeni su uz optimiziranu standardnu

<sup>b</sup> njegu. Rezultat je značajan prema privremenoj granici zaustavljanja,  $p <$

0,028. <sup>c</sup> Cepheid GeneXpert Ebola® test korišten je za detekciju RNA ortoebolavirusa zairensis.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja za ukupnu smrtnost

**Number at risk**

INMAZEB	154	106	102	102	102
Control	153	80	76	75	75

## 16 NAČIN ISPORUKE/SKLADIŠTENJE I RUKOVANJE

INMAZEB (atoltivimab, maftivimab i odesivimab-ebgn) injekcija je bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedožuta otopina. Dolazi u kutiji koja sadrži jednu bočicu s jednom dozom:

- 241,7 mg atoltivimaba, 241,7 mg maftivimaba i 241,7 mg odesivimaba na 14,5 mL (16,67 mg/16,67 mg/16,67 mg po mL) (NDC 61755-018-01) • 483,3 mg atoltivimaba, 483,3 mg maftivimaba i 483,3 mg odesivimaba na 14,5 mL (33,33 mg/33,33 mg/33,33 mg po mL) (NDC 61755-019-01)

Prije razrjeđivanja

Bočicu INMAZEB čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C (36°F do 46°F) u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavajte niti tresite.

Nakon razrjeđivanja

INMAZEB ne sadrži konzervanse. Uvijek se preporučuje davanje intravenskog lijeka odmah nakon pripreme kad god je to moguće. Razrijeđenu otopinu INMAZEB-a čuvajte kao što je

navedeno prema [Tablici 12](#) u nastavku. Ne zamrzavajte razrijeđenu otopinu [vidjeti [Doziranje i primjena \(2.2\)](#)].

Tablica 12: Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine INMAZEB-a

Razrjeđivač koji se koristi za pripremu otopine za infuziju	Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine INMAZEB-a
0,9% injekcija natrijevog klorida, USP	Čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C (77°F) ne dulje od 8 sati ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F) ne dulje od 24 sata.
5% injekcija dekstroze, USP	Čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C (77°F) ne dulje od 4 sata ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F) ne dulje od 24 sata.
Ringerova injekcija s laktatom, USP	Čuvati na sobnoj temperaturi do 25°C (77°F) ne dulje od 4 sata ili u hladnjaku na 2°C do 8°C (36°F do 46°F) ne dulje od 4 sata.

## 17 INFORMACIJE O SAVJETOVANJU PACIJENTA

### Reakcije preosjetljivosti, uključujući događaje povezane s infuzijom

Obavijestite pacijente da su tijekom i nakon infuzije INMAZEB-a 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 s infekcijom Orthoebolavirusom zairensae da ne doje zbog rizika prijenosa Orthoebolavirusa zairensae na dijete [vidjeti [Primjena u specifičnim populacijama \(8.2\)](#)].

## **REGENERON**

Proizvođač: Regeneron  
Pharmaceuticals, Inc.  
777 Old Saw Mill River Road  
Tarrytown, NY 10591-6707 Broj  
licence za SAD: 1760

INMAZEB je registrirani zaštitni znak u vlasništvu tvrtke Regeneron Pharmaceuticals, Inc. ©2024  
Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Sva prava pridržana.