

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Gohibic 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg vilobelimaba u 20 ml.

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg vilobelimaba.
Nakon razrjeđivanja jedan ml otopine sadrži 3,2 mg vilobelimaba.

Vilobelimab je kimerično ljudsko/mišje monoklonsko protutijelo IgG4 koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 74,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Bistra do blago opalescentna, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Gohibic je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s akutnim respiratornim distress sindromom (ARDS) induciranim virusom SARS-CoV-2 koji primaju sistemske kortikosteroide kao dio standardnog liječenja i koji primaju invazivnu mehaničku ventilaciju (IMV) (s izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) ili bez nje).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u vođenju liječenja bolesnika koji se liječe u jedinici za intenzivno liječenje.

Doziranje

Preporučena doza je 800 mg, koja se primjenjuje intravenskom infuzijom nakon razrjeđivanja, i to najviše 6 (šest) doza tijekom razdoblja liječenja kako je opisano u nastavku.

Liječenje treba započeti u roku od 48 sati od intubacije (1. dan), nakon čega slijedi primjena 2., 4., 8., 15. i 22. dana sve dok je bolesnik hospitaliziran, čak i ako je otpušten iz jedinice za intenzivno liječenje.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Gohibic u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Nakon razrjeđivanja otopina se mora primijeniti u obliku infuzije u trajanju od 30 do 60 minuta.

Gohibic se ne smije istodobno ubrizgavati u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja fizičke ili biokemijske kompatibilnosti kako bi se ocijenila istodobna primjena lijeka Gohibic s drugim lijekovima.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Preosjetljivost, uključujući anafilaksiju i reakcije povezane s infuzijom

Postoji mogućnost pojave preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i reakcije povezane s infuzijom, jer je lijek monoklonsko protutijelo. Znakovi i simptomi mogu uključivati hipotenziju, hipertenziju, tahikardiju, bradikardiju, hipoksiju, vrućicu, dispneju, piskanje pri disanju, angioedem, osip, mučninu, povraćanje, dijaforezu i drhtanje.

Ako se pojave simptomi klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije, potrebno je odmah prekinuti primjenu te započeti s odgovarajućom medicinskom skrbi i/ili potpornom terapijom. Treba pružiti odgovarajuću medicinsku skrb i/ili potpurnu terapiju ako dođe do reakcije povezane s infuzijom.

Druge infekcije osim bolesti COVID-19

Prijavljeni su slučajevi infekcija tijekom primjene vilobelimaba (vidjeti dio 4.8).

Bolesniku koji za vrijeme liječenja vilobelimabom razvije novu infekciju treba napraviti dijagnostičke pretrage. Potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem, a bolesnika treba pomno pratiti.

Rizik od infekcija povezanih s vilobelimabom može biti veći u starijih bolesnika (> 65 godina).

Natrij

Ovaj lijek sadrži 296,8 mg natrija po dozi od četiri bočice, što odgovara 15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Vilobelimab se ne izlučuje putem bubrega i ne metabolizira se enzimima citokroma P450. Stoga interakcije s lijekovima koji se uzimaju istodobno i koji se izlučuju putem bubrega ili koji su supstrati, induktori ili inhibitori enzima citokroma P450 nisu vjerojatne.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni vilobelimaba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu vilobelimaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vilobelimab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudska IgG protutijela izlučuju u majčino mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon rođenja, što se smanjuje do niskih koncentracija ubrzo nakon toga. Stoga se rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja ne može isključiti. Nakon toga, vilobelimab se može primjenjivati tijekom dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Neklinički podaci ne upućuju na bilo kakav učinak na plodnost muškaraca ili žena tijekom liječenja vilobelimabom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće su nuspojave upala pluća (21,7 %), herpes simplex (6,3 %), bronhopulmonalna aspergiloza (5,7 %) i sepsa (5,1 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost primjene vilobelimaba ocijenjena je u placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju u kojem je liječeno 175 bolesnika koji su primali invazivnu mehaničku ventilaciju s izvantjelesnom membranskom oksigenacijom ili bez nje. Međutim, vrlo mali broj bolesnika koji su primali izvantjelesnu membransku oksigenaciju u kliničkom ispitivanju (7 u skupini koja je primala vilobelimab i 9 u skupini koja je primala placebo) predstavlja ograničenje za karakterizaciju sigurnosnog profila vilobelimaba u toj podskupini bolesnika.

Nuspojave su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	pneumonija
	često	sepsa, bronhopulmonalna aspergiloza, herpes simplex
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	trombocitopenija
Srčani poremećaji	često	supraventrikularna tahikardija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Ne postoji poseban antidot za predoziranje vilobelimabom. Ako dođe do predoziranja vilobelimabom, liječenje se treba sastojati od općenitih mjera potpore, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ10

Mehanizam djelovanja

Vilobelimab je kimerično ljudsko/mišje monoklonsko protutijelo IgG4 koje je specifični inhibitor topljive komponente ljudskog komplementa C5a.

Farmakodinamički učinci

Smanjenje koncentracija C5a u plazmi kao odgovor na liječenje vilobelimabom ocijenjeno je u PANAMO ispitivanju faze III. Općenito, razine C5a na početku liječenja bile su povišene u tih bolesnika u usporedbi sa srednjim vrijednostima zabilježenima u zdravih osoba, a liječenje vilobelimabom smanjilo je srednju vrijednost početne razine C5a.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost vilobelimaba ispitana je u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, multinacionalnom, multicentričnom PANAMO ispitivanju faze III u kojem se vilobelimab ocjenjivao za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih (≥ 18 godina) bolesnika kojima je bila potrebna invazivna mehanička ventilacija (IMV) (s izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (ECMO) ili bez nje). U ispitivanju je randomizirano ukupno 369 bolesnika: 178 bolesnika u skupini koja je primala vilobelimab i 191 bolesnik u skupini koja je primala placebo. Analize djelotvornosti temeljile su se na 368 bolesnika, 177 u skupini koja je primala vilobelimab i 191 u skupini koja je primala placebo. Srednja vrijednost dobi sudjelovanja bila je 56 godina (raspon: od 22 do 81 godine),

a 68,5 % sudionika bili su muškarci. Uobičajena istodobno postojeća zdravstvena stanja uključivala su hipertenziju (46,2 %), pretilost (40,8 %) i dijabetes (29,6 %) u ukupnoj populaciji uključenoj u ispitivanje. Kortikosteroidi i antitrombotski lijekovi istodobno su primjenjivani u 96,7 % odnosno 98,4 % bolesnika. Svi su bolesnici bili mehanički ventilirani, a tri su bolesnika u svakoj skupini primala ECMO. Dodatni demografski podaci i početne značajke za bolesnike u PANAMO ispitivanju faze III navedeni su u tablici 2.

Tablica 2. Demografski podaci i početne značajke za bolesnike u PANAMO ispitivanju faze III

	Vilobelimab + standardno liječenje¹ (N = 177)	Placebo + standardno liječenje (N = 191)
Dobna skupina, n (%)		
18 – 39 godina	22 (12,4 %)	30 (15,7 %)
40 – 65 godina	102 (57,6 %)	103 (53,9 %)
> 65 godina	53 (29,9 %)	58 (30,4 %)
Rezultat na SZO-ovoj ordinalnoj ljestvici od 8 bodova ²		
6 – Intubacija i mehanička ventilacija	72 (40,7 %)	59 (30,9 %)
7 – Ventilacija + dodatna potpora organima (vazopresori, nadomjesna terapija za liječenje oštećenja funkcije bubrega, ECMO)	105 (59,3 %)	132 (69,1 %)
Prethodno i istodobno uzimanje lijekova		
deksametazon ili sistemski kortikosteroid	176 (99,4 %)	188 (98,4 %)
baricitinib	6 (3,4 %)	6 (3,1 %)
tocilizumab	30 (16,9 %)	31 (16,2 %)
remdesivir	10 (5,6 %)	11 (5,8 %)

¹ U ispitivanju je randomizirano ukupno 369 bolesnika (178 za vilobelimab i 191 za placebo), no jedan je bolesnik pogrešno randomiziran u skupini koja je primala vilobelimab i nije bio uključen u analize djelotvornosti.

² Ordinalna ljestvica od 8 bodova Svjetske zdravstvene organizacije

Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je 28-dnevna smrtnost bilo kojeg uzroka. Smrtnost do 28. dana u PANAMO ispitivanju faze III prikazana je u tablici 3.

Tablica 3.: Smrtnost do 28. dana u PANAMO ispitivanju faze III

	Vilobelimab + standardno liječenje (N = 177)	Placebo + standardno liječenje (N = 191)
Broj smrtnih ishoda	54	77
Postotak sa smrtnim ishodom ¹	31,7 %	41,6 %
Smrtnost do 28. dana – unaprijed specificirana analiza stratificirana prema mjestu		
Omjer hazarda ² (95 % CI)	0,73 (0,50; 1,06)	

CI = interval pouzdanosti.

¹ Rezultati iz procjene prema Kaplan-Meierovoj metodi. Postoji neće biti proporcionalni broju smrtnih slučajeva podijeljenom s ukupnim brojem bolesnika zbog vrijednosti koje nedostaju (za 8 bolesnika nedostaje status smrtnosti u skupini koja je primala vilobelimab + standardno liječenje i za 9 bolesnika u skupini koja je primala placebo + standardno liječenje).

² Rezultati Coxove regresije proporcionalnih hazarda s liječenjem i dobi kao kovarijatima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Gohibic u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ostale informacije

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika vilobelimaba nije opsežno ispitivana u bolesnika s bolešću COVID-19. U PANAMO ispitivanju faze III ($n = 81$ bolesnik), srednje vrijednosti najniže koncentracije vilobelimaba u plazmi 8. dana kretale su se od 21 800 do 303 000 ng/ml (od 147 do 2040 nM) s geometrijskom sredinom od 138 000 ng/ml (929 nM).

Distribucija

Srednja vrijednost (s.d.) volumena distribucije nakon primjene jedne doze od 4 mg/kg u zdravih dobrovoljaca iznosila je 0,0833 (0,0136) l/kg.

Biotransformacija

Nisu dostupni podaci o metabolizmu vilobelimaba u ljudi. Vilobelimab je monoklonsko protutijelo i očekuje se da će se razgraditi na male peptide i aminokiseline nespecifičnim kataboličkim putovima na isti način kao endogeni IgG.

Eliminacija

U zdravih dobrovoljaca, ciljno posredovana dispozicija bila je prividna jer se srednja vrijednost klirensa vilobelimaba smanjila s dozom, s 0,06 ml/min/kg nakon primjene doze od 0,02 mg/kg na 0,02 i 0,01 ml/min/kg nakon primjene doze od 2 mg/kg odnosno 4 mg/kg. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) iznosila je 101,3 sata i 94,9 sati nakon pojedinačnih doza vilobelimaba od 2 mg/kg odnosno 4 mg/kg.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika vilobelimaba u pedijatrijskih bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19 nije ispitivana.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika vilobelimaba u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije službeno ispitivana. Općenito, zbog velike molekularne težine vilobelimaba ne očekuje se njegova značajna eliminacija putem bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika vilobelimaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije ispitivana. Vilobelimab razgrađuju široko distribuirani proteolitički enzimi, koji nisu ograničeni na tkivo jetre, pa se stoga ne očekuje da će promjene u funkciji jetre imati bilo kakav učinak na eliminaciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu zabilježene nuspojave povezane s vilobelimabom u konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza te prenatalne i postnatalne razvojne toksičnosti u makaki majmuna.

Farmakokinetički podaci u ljudi nisu dostatni za procjenu granica sigurnosti navedenih u ovim ispitivanjima.

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu mogućih učinaka vilobelimaba na plodnost. Nisu zabilježeni štetni učinci na reproduktivne parametre ili organe mužjaka ili ženki majmuna koji su liječeni 13 tjedana odnosno 26 tjedana.

Za vilobelimab nisu provedena ispitivanja karcinogeneze i mutageneze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

12 mjeseci

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 72 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C te tijekom 4 sata na temperaturama do 25 °C. S mikrobiološkog stajališta lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje (itd.) provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati ili tresti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Koncentrat od 20 ml u bočici (od prozirnog stakla tipa I) s čepom (od bromobutilne gume) i zatvorenoj „flip-off” kapicom.

Veličina pakiranja od 4 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće informacije o rukovanju

- Ovaj lijek treba razrijediti zdravstveni radnik aseptičnom tehnikom.
- Razrjeđivanje lijeka Gohibic otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) mora se provesti u kontroliranom/posebnom prostoru u skladu s primjenjivim lokalnim propisima i zahtjevima za intravensku primjenu.
- Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), mora se pričekati do najviše 4 sata prije primjene kako bi postigla sobnu temperaturu.
- Gohibic se ne smije razrjeđivati ni primjenjivati s proizvodima/predmetima za jednokratnu uporabu koji sadrže spojeve koji izazivaju preosjetljivost, kao što su lateks (gumeni lateks) ili silikonsko ulje.

Priprema

- Kako bi se postigla doza od 800 mg vilobelimaba za intravensku infuziju, 80 ml lijeka Gohibic (4 bočice) razrjeđuje se u 170 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) na sobnoj temperaturi.
- Upotrijebite vrećicu za infuziju od 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) kako slijedi:
 - Izvucite 80 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) iz vrećice za infuziju i bacite je.
 - Izvucite 80 ml lijeka Gohibic iz četiri bočice i polako ga dodajte u 170 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) sadržane u vreći za infuziju.
 - Kako biste promiješali otopinu, pažljivo preokrenite vrećicu da bi se izbjeglo stvaranje pjene.
 - Prije primjene vizualno pregledajte bočicu kako biste otkrili eventualne vidljive čestice i promjenu boje. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, lijek ne smijete upotrijebiti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

InflaRx GmbH
Winzerlaer Strasse 2
07745 Jena
Njemačka

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

EU/1/24/1884/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
 PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
 SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
 PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
 STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
 UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON
 DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA
 STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM
 OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

Wuxi Biologics Co., Ltd.,
108 Meiliang Road, Mashan,
Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092
Kina

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Ltd.
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

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

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

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

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

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno istražila djelotvornost i sigurnost primjene vilobelimaba u liječenju odraslih bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) induciranim virusom SARS-CoV-2 koji primaju sistemske kortikosteroide, nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora dostaviti rezultate za kohortu koja je primala vilobelimab u ispitivanju na platformi Just Breathe, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s umjerenim do teškim ARDS-om uzrokovanim bolešću COVID-19 i drugim virusnim i bakterijskim plućnim infekcijama. Podnošenje protokola: NP	jedanput godišnje (u okviru godišnjih ponovnih ocjena) Završno izvješće do četvrtog tromjesečja 2029.
Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje djelotvornosti i sigurnosti primjene vilobelimaba za liječenje odraslih bolesnika s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS) induciranim virusom SARS-CoV-2 koji primaju sistemske kortikosteroide, nositelj odobrenja za stavljanje u promet treba svake godine dostavljati nove informacije koje se odnose na djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Gohibic. Dizajn ispitivanja: NP	jedanput godišnje (u okviru godišnjih ponovnih ocjena)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Gohibic 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju
vilobelimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg vilobelimaba u 20 ml (10 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

koncentrat za otopinu za infuziju
4 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati ili tresti.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

InflaRx GmbH
Winzerlaer Strasse 2
07745 Jena
Njemačka

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

EU/1/24/1884/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Gohibic 200 mg sterilni koncentrat
vilobelimab
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

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

200 mg/20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Gohibic 200 mg koncentrat za otopinu za infuziju vilobelimab

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Gohibic i za što se koristi

Gohibic sadrži djelatnu tvar vilobelimab. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju monoklonska protutijela.

Gohibic se primjenjuje za liječenje odraslih osoba s akutnim teškim problemima s disanjem uzrokovanim virusom SARS-CoV-2 (virusom koji uzrokuje bolest COVID-19) koje su na ventilatoru (uređaj koji bolesniku pomaže da diše) s ECMO-om ili bez njega (uređaj za održavanje na životu koji može pomoći osobi čija pluća i srce ne rade ispravno). Gohibic se primjenjuje u bolesnika koji su već liječeni kortikosteroidnim lijekovima.

Monoklonska protutijela kao što je vilobelimab vrste su proteina koje se mogu vezati na određena ciljna mjesta u tijelu. Vilobelimab se veže na protein naziva C5a kako bi blokirao njegovo djelovanje. C5a je dio takozvanog sustava komplementa, dijela imunskog sustava (prirodne obrana tijela). Visoke razine proteina C5a mogu uzrokovati oštećenje plućnog tkiva, što je zabilježeno u bolesnika s teškim oblikom bolesti COVID-19. Blokiranjem proteina C5a lijek Gohibic pomaže u sprječavanju takvog oštećenja, što plućima omogućuje unos kisika u krv.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Gohibic

Ne smijete primiti Gohibic

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

Upozorenja i mjere opreza

Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će Vas tijekom liječenja lijekom Gohibic kako bi provjerili imate li:

- alergijske reakcije ili reakcije povezane s infuzijom
Vaš će liječnik možda morati prekinuti liječenje lijekom Gohibic ako imate simptome kao što su:
 - nizak ili visok krvni tlak
 - ubrzani ili usporeni otkucaji srca

- otežano disanje
- nedostatak kisika u tjelesnim tkivima
- piskanje pri disanju
- vrućica
- zimica
- ozbiljne alergijske reakcije koje uzrokuju oticanje lica ili grla
- osip
- mučnina
- povraćanje
- prekomjerno znojenje
- novu infekciju
Vaš će liječnik možda morati provesti dodatne pretrage i liječiti novu infekciju ako imate simptome kao što su:
 - vrućica
 - umor
 - začepljenost nosa
 - kašalj
 - bolovi u tijelu
 - glavobolja
 - zimica
 - mučnina, povraćanje, proljev
 - lokalno oticanje, crvenilo, toplina

Djeca i adolescenti

Gohibic se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitivan za tu dobnu skupinu.

Drugi lijekovi i Gohibic

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

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

Gohibic se ne preporučuje za primjenu u trudnica jer nije ispitivan u toj skupini.

Nije poznato izlučuje li se vilobelimab u majčino mlijeko te se ne može isključiti rizik za dojenče. Liječnik će odlučiti trebate li prestati dojit dok primete lijek Gohibic.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Gohibic utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Gohibic sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 296,8 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 4 bočice. To odgovara 15 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako će se primjenjivati Gohibic

Liječnik ili medicinska sestra dat će Gohibic infuzijom (ukapavanjem) u venu u trajanju od 30 do 60 minuta.

Preporučena doza ovog lijeka iznosi 800 mg (4 bočice), razrijeđeno u otopinu za infuziju. Liječenje treba započeti (1. dan) u roku od 48 sati nakon što budete priključeni na ventilator. Ako se još nalazite u bolnici, dodatne doze daju se 2., 4., 8., 15. i 22. dana.

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

4. Moguće nuspojave

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

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- ozbiljna infekcija pluća koju mogu uzrokovati bakterije, virusi ili gljivice (upala pluća)

Često (mogu se javiti u manje 1 na 10 osoba)

- stanje opasno po život u kojem tijelo oštećuje vlastito tkivo i organe kao odgovor na infekciju (sepsa)
- gljivična infekcija pluća (bronhopulmonalna aspergiloza)
- bolni mjehurići ili rane u ustima ili na genitalijama uzrokovani virusom (herpes simplex)
- smanjenje broja stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- iznenadni vrlo ubrzani rad srca u gornjim srčanim komorama (supraventrikularna tahikardija)
- osip

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Gohibic

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i ispravno zbrinjavanje bilo kojeg neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Nemojte zamrzavati ili tresti.

Čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Upotrijebite lijek odmah nakon razrjeđivanja. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje (itd.) provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Gohibic sadrži

- Djelatna tvar je vilobelimab. Jedna bočica sadrži 200 mg vilobelimaba u 20 ml (10 mg/ml).
- Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, polisorbit 80, voda za injekcije. Za dodatne informacije o natriju pogledajte dio 2.

Kako Gohibic izgleda i sadržaj pakiranja

Gohibic je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat). Proziran je do blago opalescentan, bezbojan koncentrat u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje sadrži četiri bočice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

InflaRx GmbH
Winzerlaer Strasse 2
07745 Jena
Njemačka

Proizvođač

Almac Pharma Services Ltd.
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irska

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

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

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

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

Opće informacije o rukovanju

- Ovaj lijek treba razrijediti zdravstveni radnik aseptičnom tehnikom u kontroliranom/posebnom prostoru u skladu s primjenjivim lokalnim propisima i zahtjevima za intravensku primjenu.
- Gohibic se ne smije razrjeđivati ni primjenjivati s proizvodima/predmetima za jednokratnu uporabu koji sadrže spojeve koji izazivaju preosjetljivost, kao što su lateks (gumeni lateks) ili silikonsko ulje.

Priprema infuzije

- Kako bi se postigla doza od 800 mg vilobelimaba za intravensku infuziju, 80 ml lijeka Gohibic (4 bočice) razrjeđuje se u 170 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) na sobnoj temperaturi.
- Upotrijebite vrećicu za infuziju od 250 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) kako slijedi:
 - Izvucite 80 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) iz vrećice za infuziju i bacite je.
 - Izvucite 80 ml lijeka Gohibic iz četiri bočice i polako ga dodajte u 170 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) sadržane u vreći za infuziju.
 - Kako biste promiješali otopinu, pažljivo preokrenite vrećicu da bi se izbjeglo stvaranje pjene.
 - Prije primjene vizualno pregledajte bočicu kako biste otkrili eventualne vidljive čestice i promjenu boje. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, lijek ne smijete upotrijebiti.

Uvjeti čuvanja razrijeđene otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 72 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C te tijekom 4 sata na temperaturama do 25 °C. S mikrobiološkog stajališta lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se lijek u primjeni ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli trajati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje (itd.) provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Upute za uporabu

Liječenje treba započeti u roku od 48 sati od intubacije (1. dan), nakon čega slijedi primjena 2., 4., 8., 15. i 22. dana sve dok je bolesnik hospitaliziran, čak i ako je otpušten iz jedinice za intenzivno liječenje.

Infuziju treba davati u trajanju od 30 do 60 minuta i mora se primjenjivati s pomoću kompleta za infuziju.

Gohibic se ne smije istodobno ubrizgavati u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima. Nisu provedena ispitivanja fizičke ili biokemijske kompatibilnosti kako bi se ocijenila istodobna primjena lijeka Gohibic s drugim lijekovima.

Zbrinjavanje

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

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.