

Läkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Tuotteen valmistukseen kohdistuu lisäseuranta. Tuotolla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄKKEVALMISTEEN NIMI

NYXTHRACIS 100 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 100 mg obiltoksaksimabia.

Yksi 6 ml:n lasipullo sisältää 600 mg obiltoksaksimabia.

Obiltoksaksimabia tuotetaan hiiren GS-NS0-myeloomasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 36 mg sorbitolia.

Tyypillinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄKKEVÄLMOITO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

NYXTHRACIS on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön, kellertävä tai ruskehtavan kellertävä liuos, jossa voi olla hieman läikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia (jotka johtuvat valmistuksen suodattamiseen). Sen pH on 5,5 ja osmolaliteetti 277–308 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NYXTHRACIS on tarkoitettu käyttöksi kaikissa ikäryhmissä asianmukaisten bakteerilajien kanssa *Bacillus anthracis* -bakteerin aiheuttaman keuhkopernaruton hoitoon (ks. kohta 5.1).

NYXTHRACIS on tarkoitettu käyttöksi kaikissa ikäryhmissä keuhkopernaruton estohoitoon altistumisen jälkeen, kun vaihtoehtoiset hoidot eivät sovi tai kun niitä ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

NYXTHRACIS:n annettava heti, kun se on kliinisesti aiheenmukaista.

Siltä varalta, että potilaalle ilmaantuu anafylaktinen reaktio NYXTHRACIS :n antamisen jälkeen, antopaikassa on aina oltava valmius nopeaan lääkitykseen ja valvontaan.

Annostus

NYXTHRACIS:n suositeltu annostus vähintään 40 kiloa painaville aikuispotilaille on kertainfuusio laskimoon annoksella 16 mg painokiloa kohti. NYXTHRACIS:n suositeltu annostus alle 40 kiloa painaville aikuispotilaille on kertainfuusio laskimoon annoksella 24 mg painokiloa kohti.

Ennen NYXTHRACIS:n antamista on suositeltavaa antaa potilaalle antihistamiinia esilääkityksenä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Katso taulukosta 1 lisäetuja annoksen muuttamisesta mahdollisten infuusion liittyvien reaktioiden yhteydessä.

Taulukko 1: Obiltoksaksimabin annoksen muuttaminen infuusion liittyvien reaktioiden yhteydessä

Infuusion liittyvien reaktioiden vakavuus	Annoksen muuttaminen
Aste 1–3 Infuusion liittyvä reaktio	Obiltoksaksimabi-infuusio on keskeytettävä ja tukihoidot toimitettava. Jos potilaalle ilmaantuu asteen 3 hengityksen vinkumista, bronkospasmia tai yleistynyttä urtikariaa, obiltoksaksimabihoito on lopetettava pysyvästi heti, kun nämä oireita ilmaantuu ensimmäisen kerran. Jos asteen 2 hengityksen vinkumista tai urtikariaa ilmaantuu toistuvasti tai jos asteen 3 oireet uusiutuvat, obiltoksaksimabihoito on lopetettava pysyvästi. Muussa tapauksessa infuusiota voidaan jatkaa, kun oireet ovat hävinneet kokonaan, 50 prosentilla siitä infuusionopeudesta, jota käytettiin ennen infuusion keskeyttämistä. Taulukossa 3 on esitetty infuusionopeus, jota noudatetaan, jos infuusion liittyviä reaktioita ei ole. Esilääkitys on syytöntä.
Aste 4 Infuusion liittyvä reaktio	Obiltoksaksimabi-infuusio on lopetettava pysyvästi. Tukihoidot toimitettava. Obiltoksaksimabihoito on lopetettava pysyvästi.

Eriyispotilasryhmät

Ikäpotilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa ikäryhmittäin 65- vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Pediatrisille potilaille suositeltu annos perustuu potilaan painoon jompikumpolevassa taulukossa 2 esitetyn mukaisesti.

Taulukko 2: Obiltoksaksimabin suositeltu annos lapsipotilaille (painoon perustuva annostus)

Paino [kg]	Annos [mg/kg]
> 40	16
> 15–40	24
15 tai alle	32

Antotapa

Obiltoksaksimabi on annettava 90 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon.

Ennen lääkkeen käyttelyä antoa huomioon otettavat varotoimet

Lääkettä ei saa ravistaa. Obiltoksaksimabi on laimennettava injektionesteisiin tarkoitettulla natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

Laimennettu obiltoksaksimabivalmiste on annettava 90 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon taulukossa 3 esitetyn infuusionopeuden mukaisesti käyttäen infuusiopussia tai infuusioruiskua ja 0,22 mikronin letkunsisäsuodatinta.

Potilaita on tarkkailtava tiiviisti yliherkkyyden merkkien ja oireiden varalta koko infuusion ajan ja vähintään tunnin ajan infuusion antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Infuusioon liittyviä reaktioita on hoidettava taulukossa 1 olevien ohjeiden mukaan.

Laskimoinfuusion jälkeen infuusiolinja on huuhdeltava injektionesteisiin tarkoitettulla natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %).

Taulukko 3: Obiltoksaksimabiannos, kokonaisinfuusiotilavuus ja infuusionopeus painon perusteella

Paino [kg] (painoon perustuva annostus)	Kokonaisinfuusiotilavuus [ml] [infuusiopussi tai - ruisku]*	Infuusionopeus [ml/h]
> 40 kg tai aikuinen (16 mg/kg)		
> 40	250	167
> 15–40 kg (24 mg/kg)		
31–40	250	167
16–30	100	67
15 kg tai vähemmän (32 mg/kg)		
11–15	100	67
5–10	50	33,3
3,1–4,9	25	17
2,1–3	20	13,3
1,1–2	15	10
1 tai vähemmän	7	4,7

* Katso kohdasta 6.6 ohjeet lämpövalmisteen laimentamisesta sekä infuusiopussin tai -ruiskun käyttämisestä ennen lääkkeen antamista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöliittyvät varotoimet

Jäätettyys

Biologisten lämpövalmisteen jäätettyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot, yliherkkyys ja anafylaksia

Obiltoksaksimabin kliinisissä tutkimuksissa terveillä vapaaehtoisilla havaitut infuusioon liittyvät reaktiot/ yliherkkyysreaktiot olivat yleisiä vakavien tai anafylaktisten reaktioiden riskin vuoksi obiltoksaksimabia saa antaa vain koulutettu henkilökunta valvotussa ympäristössä on anafylaksian hoitoon tarvittavat laitteet. Potilaita on tarkkailtava tiiviisti infuusion antamisen ajan ja vähintään tunnin ajan sen jälkeen.

Koska kliiniset tutkimukset tehtiin terveillä vapaaehtoisilla, obiltoksaksimabi-infuusiot lopetettiin heti minkä tahansa reaktion ilmaannuttua. Vakavien sairauksien hoidossa käyttöä vastaavista monoklonaalisista vasta-aineista kertyneen kokemuksen perusteella infuusiot voidaan yleensä antaa kokonaan, kunhan se hoidetaan asianmukaisesti. Infuusioon liittyviä reaktioita on hoidettava taulukossa 1 olevien ohjeiden mukaan.

Antihistamiinilla, esimerkiksi difenhydramiinilla, annettava esilääkitys on suositeltavaa ennen obiltoksaksimabin antamista (ks. kohta 4.2). Obiltoksaksimabin kliinisissä tutkimuksissa difenhydramiini annettiin 30 minuuttia ennen obiltoksaksimabihoitoa. Antihistamiiniesilääkitys ei estä anafylaksiaa, ja se voi myös peittää yliherkkyysoireet tai viivästyttää niiden ilmaantumista.

Pernaruton aiheuttama aivokalvotulehdus

Obiltoksaksimabi ei lii-se veri- aivoestettä eikä hoida pernaruton aiheuttamaa aivokalvotulehdusta.

Pediatriset potilaat

Obiltoksaksimabin turvallisuudesta tai farmakokinetiikasta pediatrisilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 5.2).

Vaikutus laboratorionkokeisiin

NYXTHRACIS:lle altistuminen voi vaikuttaa pernaruton serologisiin testeihin.

Sorbitoli

Yksi millilitra NYXTHRACIS:ia sisältävä 16 mg sorbitolia (ks. kohdat 2 ja 6.1). Sorbitolia sisältävien valmisteiden voiva t olla hengenvaarallisia, jos niitä annetaan laskimoon potilaille, joilla on perinnäinen fruktoosi -intoleranssi (HFI). Obiltoksaksimabi saa antaa perinnästä fruktoosi -intoleranssia sairastaville potilaille ainoastaan silloin, jos valmisteen käyttö on ehdoton kliininen tarve eikä muita hoitovaihtoehtoja ole. Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI -oireisiin liittyvät tiedot on selvitettävä ennen tällaisen valmisteen antoa.

Vauvojen ja alle 2-vuotiaiden lasten osalta riski on muita suurempi, koska heillä ei välttämättä vielä diagnosoitu perinnästä fruktoosi -intoleranssia.

Natrium

Yksi sisältö sisältää 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä 16 ml:n ampullissa eli se on k/16 ml/16 natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Siprofloksasiini

Yhteisvaikutusta koskeneessa tutkimuksessa 40 tutkimuspotilaalle annettiin kerta-annos obiltoksaksimabiä yksin tai yhtä aikaa siprofloksasiinin kanssa. Tutkimuspotilaista 20 sai pelkkää obiltoksaksimabiä ja 20 sai siitä siprofloksasiinia yhdeksän päivän ajan. Obiltoksaksimabin farmakokinetiikkaa pysyi muuttumattomana riippumatta siitä, annettiin obiltoksaksimabiä 16 mg/kg infuusiona laskimoon ennen siprofloksasiinin antamista infuusiona laskimoon tai ennen kahden päivän siprofloksasiinitabletin ottamista. Obiltoksaksimabi ei myöskään muuttanut suun kautta otetun tai laskimoon annetun siprofloksasiinin farmakokinetiikkaa.

Muita yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Koska obiltoksaksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, yhteisvaikutuksen riski on pieni.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Obiltoksaksimabin käyttöä koskevaan tutkimukseen osallistuneilla naisilla ei ole tietoja, mutta ihmisen IgG:n tiedetään olevan turvallista.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisävaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varoituksena on suositeltavaa välttää NYXTHRACIS:n käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö obiltoksaksimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän rintamaitoon ensimmäisen syntymän aikana, ja sen pitoisuus pienenee pian sen jälkeen. Rintaruokittuihin vauvoihin kohdistuvaa riskiä hygienianjaksona ei siis voida sulkea pois. Myöhemmin obiltoksaksimabin käyttöä harkitaan imetyksen aikana vain, jos se on kliinisesti aiheenmukaista.

Hedelmällisyys

Obiltoksaksimabista ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Obiltoksaksimabilla voi olla vähevälinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska NYXTHRACIS:n antamisen jälkeen voi ilmaantua päänsärkyä, huimausta, väsymystä ja oksentelua (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Obiltoksaksimabin turvallisuutta on tutkittu vain terveillä aikuisilla.

Obiltoksaksimabin turvallisuutta arvioitiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa 320 terveillä tutkimushenkilöllä iäkkäinä 18–79 vuotta), joille sitaannettiin yksi tai kaksi annosta (16 mg/kg) laskimoon.

Yhteensä 250 tutkimushenkilöllä annettiin kerta-annoksen (16 mg/kg) obiltoksaksimabia. Niistä 22 tutkimushenkilöllä (9%) ilmoitettiin yliherkkyyteen liittyviä haittavaikutuksia. Infuusion aikana yhdelle henkilölle tuli anafylaktinen reaktio. Infuusio lopetettiin yliherkkyyden tai anafylaksian vuoksi kolmella prosentilla (8/250) tutkituista.

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky (4%, 9/250), kutina (4%, 9/250) ja urtikaria (2%, 6/250).

Yleisimpiä havaittuja haittavaikutuksia kolmen ensimmäisen tunnin aikana infuusion alkamisesta olivat kutina (n=7; 2,8%), urtikaria (n=6; 2,4%), päänsärky (n=4; 1,6%), ihottuma (n=3; 1,2%), yskä (n=3; 1,2%), huimaus (n=3; 1,2%) (sisäseksante -ettisento huimauksen).

Seuraavat vakavat haittavaikutukset ilmaantuivat kolmen ensimmäisen tunnin kuluessa infuusiosta: urtikaria (n=1, 0,4%), kutina (n=1, 0,4%) ja selkäkipu (n=1, 0,4%).

Yleisin havaittu haittavaikutus 3–24 tunnin kuluessa infuusion alkamisesta oli päänsärky (n=3; 1,2%).

Taulukko haittavaikutuksista

Taulukossa 4 esitetään obiltoksaksimabista todetut haittavaikutukset niillä 250 terveillä tutkimushenkilöllä, jotka saivat kerta-annoksen (16 mg/mg) obiltoksaksimabia laskimoon, elinjäljestelmäkokituksen ja yleisyyden mukaan.

Jckwxcckmwwuvpp{ngku{ {u"o@@tkvgm@@p"p@kp<"j{xkp"{ngkpgp"*x"3132+."{ngkpgp"*x"31322"- < 1/10) ja o gmmq"jctxkpcpgp"*x"313 000 – < 1/100). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Terveillä aikuisilla ilmoitetut haittavaikutukset

MedDRAn elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen reaktio Yliherkkyys
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Asentohuimaus Hypestesia
Silmä		Valonarkuus
Kuulo ja tasapainoelin		Korvavaivat
Verisuonisto		Laskimotulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Kurkun ärsytys Dysfonia Sivuoireiden tukkoisuus Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö		Huulikipu
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina, urtikaria, ihottuma	Allerginen ihottuma Yleistynyt ihottuma Ihon kuorittuminen
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu Lihaskouristukset Lihasten nykiminen Leukakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan kipu	Kipu Rintatuntemukset Vilunväet Väsymys Infuusiokohdan turvotus Ei-sydäntien rintakipu Aristus Verisuonen puhkaisukohdan kipu

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys ja anafylaksia

Niiltä kahdeksalta tutkimushenkilöltä joilla obiltoksimabi- infuusio lopetettiin mahdollisen yliherkkyuden vuoksi, ilmoitettiin seuraavia haittavaikutuksia: urtikaria, ihottuma, yskä, kutina, huimaus, kurkun ärsytys, dysfonia, hengenahdistus ja rintatuntemukset. Muilla tutkimushenkilöillä joilla oli yliherkkyyttä oli pääasiassa iho -oireita, kuten kutinaa ja ihottumaa, ja kuusi tutkimushenkilöä ilmoitti yskästä. Anafylaktista tapahtumaa luonnehti diffuusi kutiava nokkosihottuma ja kas koko vartalolla, myrkyllä, rinnassa, selässä, vatsassa, käsivarsissa ja siksä hengenahdistus ja yskiminen.

Ei ollut näyttöä siitä, että sytokiinin vapautuminen olisi laukaissut yliherkkyysreaktiot ja ihottumat, koska sytokiinarvoissa ei todettu kliinisesti merkittäviä muutoksia.

Immunogeenisuus

Anti-obiltoksimabin vasta-aineiden kehittymistä arvioitiin kaikilla tutkimushenkilöillä, jotka saivat obiltoksimabia kerran ja kaksi kertaa, kolmessa kliinisessä tutkimuksessa. Kahdeksan tutkimushenkilöä (2,5 % (8/320)), jotka saivat yhden obiltoksimabiannoksen laskimoon, todettiin olevan positiivisia hoitoon liittyville antiterapeuttisille vasta-aineille (antitherapeutic antibody, ATA) muodostuvan vasteen osalta. Kvantitatiiviset titterit olivat matalia ja ne vaihtelivat välillä: 20 – 1:320. Farmakokinetiikan tai toksisuusprofiilin muuttumisesta tutkimushenkilöille muodostui ATA-vaste, ei saatu näyttöä.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On ilmoitettava myyntiluvan myynnin jatkamisen edellytykset ja mahdolliset haittavaikutukset. Se mahdollistaa valmisteen hyönteishaittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyttävistä haittavaikutuksista liitteessä esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä potilaita on seurattava haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoserumit ja immunoglobuliinit, spesifiset immunoglobuliinit, ATC-koodi: J06BB22

Vaikutusmekanismi

Obiltoksaksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoo *B. anthracis* -bakteerin suojaavaa antigeenia. Obiltoksaksimabi estää suojaavaa antigeenia sitoutumasta solureseptoreihinsa. Tämä pernaruttobakteerin letaalitekijä edematekijä eli pernaruttotoksiinin patogeenisista vaikutuksista vastaavat entsymaattiset toksiinikomponentit eivät tunkeutumaan soluun.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Obiltoksaksimabi sitoo vapaata suojaavaa antigeenia siten, että sitoutumisaffiniteetin dissosiaatiovakio (K_d) on 0,33 nM.

In vitro -tutkimuksissa obiltoksaksimabi sitoutui *B. anthracis* -bakteerin Ames-, Vollum- ja Sterne-kantojen suojaavaan antigeeniin. Suojaavan antigeenin epitooppi, johon obiltoksaksimabi sitoutuu, sijaitsee *B. anthracis* -bakteerin kannoissa.

Niiden *in vitro* -tutkimusten, joissa käytettiin solupohjaista määrittelyä hiiren makrofageja, perusteella voidaan todeta, että obiltoksaksimabi neutraloi tappavan toksiinin eli suojaavan antigeenin ja letaalitekijän yhdistelmän myrkylliset vaikutukset.

Tehoa tarkastelleissa *in vivo* -tutkimuksissa, joissa New Zealand White (NZW) -kaneja ja jaavanmakakeja altistettiin *B. anthracis* -bakteerin Ames-kannan itiöiden hengitysteiden kautta, todettiin, että obiltoksaksimabihoito paransi eloonjäämistä annosriippuvaisesti. *B. anthracis* -bakteerin itiöiden altistuminen kasvatti suojaavan antigeenin pitoisuutta NZW-kanien ja jaavanmakakien seerumissa. Obiltoksaksimabihoiton jälkeen suojaavan antigeenin pitoisuus pieneni suurimmalla osalla eloonjääneistä lumelääkkeeseen eläinten suojaavan antigeenin pitoisuus kasvoi siihen saakka, kunnes eläimet kuolivat.

Teho

Koska keuhkopernaruttoa koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tekeminen ihmisillä ei ole mahdollista eikä yksilökohtaisena annettuna obiltoksaksimabin teho verrattuna lumelääkkeeseen keuhkopernaruton hoidossa perustuu NZW-kanilla ja jaavanmakakeilla tehtyihin tehoa koskeviin tutkimuksiin.

Niissä tutkimuksissa eläimet altistettiin *B. anthracis* -bakteerin aerosolisoiduille itiöille (Ames -kanta) annoksella, joka oli noin 200 x LD₅₀, ja sen jälkeen niitä hoidettiin obiltoksaksimabilla eri aikapisteissä. Keuhkopernaruton hoitotutkimuksissa eläimille annettiin lääkkeen jälkeen, kun niille oli ilmaantunut systeemisen pernaruton kliinisiä merkkejä tai oireita. Altistuksen jatkamisen estohoitotutkimuksissa eläimille annettiin lääkkeen *B. anthracis* -kannalle altistumisen jälkeen mutta ennen oireiden kehittymistä. Jaavanmakakeja hoidettiin, kun seerumin elektrokemiluminenssianalyysin

(ECL) tulos oli *B.anthraxis* -bakteerin suojaavan antigeenin osalta positiivinen ja kun eläinten altistumisesta *B. anthracis* -bakteerille oli kulunut keskimäärin 40 tuntia. NZW -kaniin hoitotutkimuksessa eläimiä hoidettiin keskimäärin 30 tuntia altistumisen jälkeen, kun niiden ECL -analyysin tulos oli suojaavan antigeenin osalta positiivinen tai kun niiden ruumiinlämpö oli ollut lämpöasteeseen niiden jo jonkin aikaa normaalia korkeampi. Jäljellä olevissa tutkimuksissa eloonjäämistä arvioitiin 28 päivän kuluttua *B. anthracis* -altistumisesta.

Yksilöllisenä hoitona ja kerta-annoksena laskimoon annetun obiltoksaksimabin tehoa keuhkopernaruton hoidossa arvioitiin yhdessä NZW -kaneilla tehdyssä tutkimuksessa ja kolmessa jaavanmakakeilla tehdyssä tutkimuksessa (AP202, AP204 ja AP301). Kaikki nämä tutkimukset olivat lumelääkekontrolloituja ja satunnaistettuja, ja niissä suoritettiin hyvä laboratoriokiitos. Tutkimukset AR033, AP202 ja AP301 olivat sokkoutettuja, kun taas tutkimus AP204 oli sokkoutettu ryhmätasolla.

LEEkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Taulukko 5: Eloinjälkiselvitykseen osallistuneiden obiltoksaksimabiylähoiton (16 mg/kg) tehoa koskeissa tutkimuksissa

		Eloinjälkiselvityksen osuus tutkimuksen lopussa (% [eloinjälkiset/n])		p-arvo ²	95 %:n luottamusväli ³
		Lumelääke	Obiltoksaksimabi 16 mg/kg		
Hoito – NZW-kanit					
Tutkimus AR033 ¹		0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)
Hoito – jaavanmakakit					
Tutkimus AP204 ¹		6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)
Tutkimus AP202 ¹		0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)
Altistumisen jälkeen estohoito – jaavanmakakit					
Tutkimus AP301 ⁴	18 h altistuksen jälkeen	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 h altistuksen jälkeen	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)
	36 h altistuksen jälkeen	--	50 % (3/6)	0,0345	(-0,037, 0,882)

CI: Confidence interval = luottamusväli

¹ Eloinjälkiselvitys arvioitiin 28 päivän kuluessa itäisen altistumisen jälkeen; kaikki satunnaistetut eläimet olivat bakteremian osalta positiivisia ennen hoitoa; hoito aloitettiin, kun ruumiinlämpö oli kohonnut merkittävästi (tutkimus AR033) tai kun suojaavan antigeenin elektrokemiluminesenssianalyysin tulos oli positiivinen (tutkimukset AP204 ja AP202).

² P-arvo on saatu yksitahoisesta Boschloo-testistä, jossa sovellettiin Berger-Boosin muunnosta, jonka mukaan gamma=0,001) lumelääkeeseen verrattuna.

³ Eloinjälkiselvityksien erojen luottamusvälin on 95 prosenttia.

⁴ Eloinjälkiselvitys arvioitiin 28 päivän kuluessa itäisen altistumisesta.

€ Tarkoittaa tilastollista merkitsevyyttä 0,025:n tasolla.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset NYXTHRACIS -valmisteen käyttöä bakteeri-infektion hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käyttöä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada tilastollisia tietoja sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Obiltoksaksimabin farmakokinetiikka on lineaarinen annosvälillä 4 mg/kg (0,25 kertaa pienin suositeltu annos) ja 16 mg/kg terveille vapaaehtoisille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Kun terveille aikuisille tutkimushenkilöille, joissa oli sekä miehiä että naisia, annettiin laskimoon kerta-

annos (16 mg/kg) obiltoksaksimabia, C_{max} - ja AUC_{inf} -arvot olivat keskimäärin $400 \pm 91,2$ µg/ml ja 5170 ± 1360 µg·h/ml. Obiltoksaksimabin puoliintumisaika oli noin 20 päivää (keskiarvo).

Jakautuminen

Obiltoksaksimabin keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli $79,7 \pm 19,2$ ml/kg. Se oli suurempi kuin plasmatilavuus, mikä viittaa siihen, että kudoksiin jakautumista tapahtuu jonkin verran.

Biotransformaatio

Obiltoksaksimabista ei ole tehty virallisia metaboliatutkimuksia.

Monoklonalisille vasta-aineille on kuitenkin tyypillistä, että ne jakautuvat vaskulaaritalan ulkopuolelle, jolloin niitä voi kertyä kudoksiin, ja katabolia, jossa proteaasit pilkkovat ne pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi, jotka yhdistyvät lopulta endogeeniseen pooliin tai erittyvät pois.

Eliminaatio

Obiltoksaksimabin keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat $3,35 \pm 0,932$ ml/pv/kg. Ne olivat paljon pienempiä kuin glomerulusten suodatusnopeus (GFR -arvo), mikä viittaa siihen, ettei obiltoksaksimabi puhdistu munuaisten kautta kivennäisainekäytännöllisenä.

Erytisipotilasryhmät

Sukupuolen, iän ja etnisen taustan vaikutus

Obiltoksaksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin populaatiokineettisellä analyysillä. Siinä tehtiin seeruminäytteitä 170 terveeltä tutkimushenkilöltä, jotka saivat kerta-annoksen laskimoon neljän kliinisessä tutkimuksessa. Tämä analyysin perusteella sukupuoli (naiset vs. miehet), etninen taustalla (muut kuin valkoihoiset vs. valkoihoiset) tai iän vanhemmat vs. nuoremmat ei ollut merkittäviä vaikutuksia obiltoksaksimabin farmakokineettisiin parametreihin. Obiltoksaksimabin kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut riittävästi vähintään 65-vuotiaita tutkimushenkilöitä, jotta olisi voitu selvittää poikkeako heidän farmakokineettikansa nuoremmista tutkimushenkilöistä. Obiltoksaksimabin kliinisissä tutkimuksissa oli 320 tutkimushenkilöstä 9,4 prosenttia (30/320) oli vähintään 65-vuotiaita ja 2 prosenttia (6/320) vähintään 75-vuotiaita.

Painoon liittyvät vaikutukset

Puhdistuma oli suuren painon (109 kg) yhteydessä noin 38 prosenttia suurempi kuin vertailupopulaatiossa. Kun noudatetaan painoon perustuvaa annostusta (16 mg/kg), AUC_{inf} -arvo kohoa 12 prosenttia, jolla ei ole kliinistä merkitystä.

Pediatriiset potilaat

Obiltoksaksimabin farmakokinetiikkaa lapsilla ei ole arvioitu. Taulukossa 2 olevat annostussuositukset (kohta 4.2) on johdettu simulaatioista käyttäen populaatiokineettistä menetelmää, joka on suunniteltu vastaamaan todettua aikuisten altistusta obiltoksaksimabille, kun annos on 16 mg/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntyneen kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Keskushermoston leesioita (bakteereita, tulehdusta, verenvuotoa ja joissakin tapauksissa myös nekroosia) todettiin pernaruttoinfektion saaneilla NZW-kaneilla ja jaavanmakakeilla, joille annettiin sairauden vahvistamisen yhteydessä obiltoksaksimabia ($\times 6$ mg/kg) tai kontrolliainetta laskimoon ja jotka kuolivat tutkimuksessa. Kuolleilla eläimillä, jotka saivat obiltoksaksimabia, todetut mikroskooppiset muutokset johtuivat ekstravaskulaarisista bakteereista eivätkä obiltoksaksimabin vaikutuksista. Aivojen histopatologiassa ei todettu annos-vastasuhdetta. Pernaruttoinfektion saaneilla ja eloonjääneillä NZW-kaneilla (päättö 28) tai jaavanmakakeilla (päättö 56 saakka) ei havaittu

hoitoon liittyviä sivovolesioita, kun niille oli annettu kerta -annos (enintään 16 mg/kg ja enintään 32 mg/kg) obiltoksaksimabia. Eloonjääneillä aavanmakakeilla, jotka saivat pernaruttoinfektion, ei havaittu obiltoksaksimabihoidon jälkeen obiltoksaksimabiin liittyviä neurobehavioraalisia vaikutuksia.

Tiineillä kaneilla NZW -kaneilla tehtiin yksi alkion ja sikiön kehitystä tarkasteleva tutkimus, jossa eläimille annettiin laskimoon neljää kertaa obiltoksaksimabia enimmäisannoksella 32 mg/kg (kaksinkertainen annos, joka ihmiselle annetaan mg/kg-perusteisesti) tiineyden 16, 10, 13 ja 17. Tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että obiltoksaksimabi olisi aiheuttanut emolle tai sikiölle haittaa. NZW-kanien kumulatiivinen altistuminen (10 000 µg·pv/ml) NOAEL -arvolla 32 mg/kg/annos (n=4 annosta) AUC_{0-15-päivien} perusteella oli arviolta kaikkokertainen ihmisten (miesten ja naisten) yhdistettyyn keskimääräiseen AUC -arvoon nähden, kun kliininen laskimoon annettu annos oli 16 mg/kg. Annoksen 32 mg/kg perusteella C_{max}-arvo oli 1 180 µg·pv/ml.

Obiltoksaksimabilla ei ole tehty karsinogeenisuus-, genotoksisuus- eikä hedelmällisyystutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80 (E433)
Kloorivetyhappo (E507, pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (E524, pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto-aika

Avaamaton kappalo

7 vuotta

Laimennettu liuos infuusiopussissa

Infuusiopussissa olevan laimennetun liuoksen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen kestävyyden stabiliteetti on osoitettu säilyneen vähintään 28 tuntia huoneenlämpötilassa (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C).

Mikrobiologisesti kannalta valmiste on kestävä, ellei avaamisessa, käyttöä varten valmistamisessa ja laimentamisessa käytettyjen menetelmien avulla sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskin.

Valmistetta ei saa käyttää, jos se on vastustettu.

Laimennettu liuos infuusioruiskussa

Kun NYXTHRACIS:stä valmistettu laimennettu liuos, se tulee käyttää välittömästi, eikä sitä saa varastoida. Mahdollinen jäljellä oleva liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytys jääpissa (2 –8 °C).

Ei saa jäätä.

Säilytys alkuperäspakkauksessa, jotta valmiste on suojassa valolta.

Laimennetun liuoksen valmistuksen valmistus, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

600 mg/6 ml konsentraattia sisältävä pullo (tyypin 1 lasi), jossa on kumitulppa ja polypropeenikorkki sekä lumiinisinetti.

Pakkauskoko: 1 pullo.

6.6 Erityiset varotoimet haitalliselle ja muut käyttöohjeet

Tuotteen valmisteluohjeet

- € Liuosta varten tarkoitettu injektio-konsentraatti on tarkastettava silmämielestä hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. NYXTHRACIS on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai kellertävä tai ruskehtavan kellertävä liuos, jossa voi olla hieman lukuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia (jotka jätetään suodatukseen).
- € Haitallinen pullo, jos liuoksessa on värimuutoksia tai vieraita hiukkasia (ks. kohta 3).
- € Haitavista pulloista.

Valmistelu ja laimentaminen infuusiopussissa

1. Laske, montako milligrammaa obiltoksaksimabia tarvitaan, kertomalla taulukkoon 2 (ks. kohta 4.2) merkitty suositeltu annos (mg/kg) potilaan painolla (kg).
2. Laske, montako millilitraa obiltoksaksimabikonsentraattia tarvitaan infuusioliuosta varten ja montako pulloa tarvitaan yhteen annokseen, jakamalla laskettu annos (mg) (vaihe 1) pitoisuudella (100 mg/ml). Yhdestä pullosta saa 6 ml obiltoksaksimabikonsentraattia infuusioliuosta varten.
3. Valitse oikeankokoinen infuusiopussi, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävä injektio-nestettä. Poista infuusiopussista edellisvaiheessa 2 millilitra roina laskettua obiltoksaksimabimäärästä vastaava määrä nestettä. Haitallinen infuusiopussista poistettu neste.
4. Ota NYXTHRACIS: sisältävä pullosta (-pulloista) tarvittava määrä obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia (määrä joka on laskettu vaiheessa 2). Haitallinen NYXTHRACIS: sisältävä pulloon (-pulloihin) mahdollisesti jätetty neste.
5. Siirrä tarvittava määrä obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia valittuun infuusiopussiin.
6. Käsittele infuusiopussia varovasti niin, että liuos sekoittuu. Haitavista.
7. Infuusio, jonka tulee kestää 20 minuuttia, on annettava taulukossa 3 (ks. kohta 4.2) esitetyn infuusionopeuden mukaisesti käyttäen 0,22 mikronin letkunsisäsuodatinta.
8. Valmistettu liuos pysyy stabiilina 8 tuntia huoneenlämpöisessä (20–25 °C) tai 8 tuntia jääpissa (2–8 °C).

Laimennettu liuos infuusioruiskussa

1. Laske, montako milligrammaa obiltoksaksimabia tarvitaan, kertomalla suositeltu annos (mg/kg), joka on merkitty taulukkoon 2 (ks. kohta 4.2) potilaan painolla (kg).
2. Laske, montako millilitraa obiltoksaksimabikonsentraattia tarvitaan infuusioliuosta varten ja montako pulloa tarvitaan yhteen annokseen, jakamalla laskettu annos (mg) (vaihe 1) pitoisuudella (100 mg/ml). Yhdestä pullosta saa 6 ml obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia.
3. Valitse oikeankokoinen ruisku annettavan infuusion kokonaistilavuuden mukaan.

4. Vedä ampullista tarvittava määrä maskettu vaiheessa 2) obiloksaksimabia sisältävään infuusiokonsentraattia käyttävään valittuun ruiskuun ja 0,22 mikronin letkunsisäsuodatinta. Hyväksytty NYXTHRACIS -pullo (pulloihin mahdollisesti jätettävä).
5. Laita ruiskuun tarvittava määrä 2 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävään injektionestettiin. Nä saat taulukossa 2 määrätyn infuusion kokonaistilavuuden ruiskuun.
6. Sekoita liuos varovasti. Käsittele huolellisesti.
7. Kun laimennettu obiloksaksimabiliuos on valmistettu, anna se potilaalle vähintään 15 minuuttia ennen ruiskuun käyttämistä. Hyväksytty valmistus.

Hyväksytty

Käyttäjälle valmistettu tai jolla on hyväksytty paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Litzach
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1485/001

9. MYYNTILUVAN MYNTI- tai MUUTTUUDISTAMISPIVOTIT

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 18. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPIVOTIT

Listoita tuotteita valmistajasta on Euroopan komission verkkosivustolla <http://www.ema.europa.eu> ja kansallisen viranomaisen (linkki) verkkosivustolla.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERISVAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄ EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYNTTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYNNETTY MYYNTILUPA

A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄ VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Yhdysvallat

Erä vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

€ **Medikaaliset turvallisuuskatsaukset**

Toimitettavien lääkkeiden valmistuksen osalta velvoitteet medikaalisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepöytäkirjassa (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältyvät direktiivissä, josta on säädetty direktiivillä 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myyjäisissä ja verkkosivustollisissa sivuilla, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

€ **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myyjäisissä ja verkkosivustollisissa sivuilla mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

€ Euroopan lääkeviraston pyynnillä

€ kun riskienhallintajärjestelmä muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyödyttömyyden riskiprofiiliin merkittäviin muutoksiin, tai kun on saavutettu lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYYNTIEN JÄRJESTÄMISEN JÄRJESTÄMISEN TOIMENPITEITÄ KUN KYSEESSÖN POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYYNTIEN MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Jotta obiltoksimabalin farmakokinetiikkaa koskeva menetelmä (GCL-160) voidaan validoida ihmisen seerumin osalta, myyntiluvan haltijan on toimitettava menetelmän validoinnin tulokset seuraavista seikoista ennen menetelmän kliinisen tutkimuksen AH501 tulosten analysoinnissa: suojaavan antigeenin (63 ja 83), edeematekijän ja letaalitekijän sekä leikkavasta-aineiden aiheuttama interferenssi sekä menetelmän suorituskyky hemolyyttisellä ja lipeemisellä seerumia käytettäessä. Rinnakkaisryhmä tutkimus on tehtävä suunnitellusta avoimesta kenttä tutkimuksesta AH501 kertyneillä näytteillä.</p> <p>Jotta voidaan arvioida kliinistä vastetta, turvallisuutta ja siedettävyyttä sekä sairauden kulkua ja eloonjäämistä potilailla, joilla epäillään olevan, joilla todennäköisesti on tai joilla on vahvistettu olevan keuhkopernarutto ja joita on hoidettu obiltoksimabilla, myyntiluvan haltijan on laadittava sovitun protokollan mukainen lopullinen raportti vaiheen 4 avoimesta kenttä tutkimuksesta AH501, joka toteutetaan sellaisissa maissa puhjennut pernaruttoepidemian yhteydessä joissa obiltoksimabi on hyväksytty ja joissa siten saatavilla, ja toimitettava tulokset tutkimuksen tulokset.</p>	<p>Toimitettava yhdessä tutkimuksen AH501 lopullisen kliinisen raportin kanssa.</p> <p>Vuosittaisten raporttien toimittaminen</p> <p>Lopullinen raportti toimitetaan viimeistään 12 kuukauden kuluttua obiltoksimabalin viimeisestä antokerrasta tai viimeisestä tiedonkeruujankohdasta, jos kyseessä on retrospektiivinen tiedonkeruu</p>

L€€kevalmisteella ei en€€ myyntilupaa

LIITE III

MYYNTIPII LYSMERKINN€ JA PAKKAUSSELOSTE

Leikkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTILYYSMERKINNÄ

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINN

ULKOPAKKAUS

1. LÄEVALMISTEEN NIMI

NYXTHRACIS 100 mg/ml, steriili konsentraatti
obiltoksaksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml: 100 mg obiltoksaksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, sorbitoli, E33, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi, injektionesteisiin käytetty vesi.

4. LÄEMUOTO JA SISÄLTÖ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
600 mg/6 ml
1 injektiopullo/pullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Kertakäyttö.
Tästä lähtien.

LisäQR -koodi + www.obilttoximab-sfl.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTYS- JA KÄYTTÖOHJEISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NYHYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖAJANKOHTA

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääpakkauksessa.

Ei saa jättää
Syltikuiperipakkauksessa, jotta valmiste on suojassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄJÄMIEN LÄEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ ERISIN OLEVAN JEMATERIAALIN HÄTTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lzach
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1485/001

13. ERNUMERO

Er

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILINEN TUNNISTE – 2D -VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilisen tunnisteen.

18. YKSILINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSISIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VIINTÄ SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄMPÖPULLON/INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

NYXTHRACIS 100 mg/ml, steriili konsentraatti
obiltoksaksimabi
Laskimoon laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Kertakäyttöinen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLTÖMÄÄRÄINÄ, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

600 mg/6 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkauseloste: Tietoa potilaalle

NYXTHRACIS 100 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten obiltoksaksimabi

Tämä valmisteeseen kohdistuu lisäuranta. Tämä avulla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkauseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttäisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Lue tämä pakkauseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, kysy lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkauselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NYXTHRACIS on ja mihin sitä käytetään
2. Miten sinun on tiedettävä ennen kuin käytät NYXTHRACIS -valmistetta
3. Miten NYXTHRACIS -valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NYXTHRACIS -valmisteen käyttötapainen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NYXTHRACIS on ja mihin sitä käytetään

NYXTHRACIS:n sisältö vaikuttava aine on obiltoksaksimabi. Obiltoksaksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, eryyppinen proteiini, joka kiinnittyy pernaruttoa aiheuttavien bakteerien tuottamiin toksineihin ja inaktivoi ne.

NYXTHRACIS -valmistetta käytetään antibioottilääkkeiden kanssa, ja sillä hoidetaan aikuisia ja lapsia, joilla on bakteerien hengittämisen aiheuttanut pernarutto (keuhkopernarutto).

NYXTHRACIS -valmistetta voidaan käyttää myös jos olet voinut joutua kosketuksiin pernaruttobakteerien tai -itien kanssa mutta sinulla ei ole taudin oireita, ja jos saatavilla ei ole muuta tai sinulle sopivaa hoitoa.

2. Miten sinun on tiedettävä ennen kuin saat NYXTHRACIS -valmistetta

Sinulle ei saa antaa NYXTHRACIS -valmistetta,

- jos olet allerginen obiltoksaksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan NYXTHRACIS -valmistetta,

- jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnällinen fruktoosi- intoleranssi (harvinainen geneettinen sairaus), tai jos lapsesi ei voi enää makeaa tai juoda makeita juomia, koska hän tulee pahoinvovaksi, oksentelee tai saa epämiellyttäviä vaivoja, joita ovat esimerkiksi vatsan turpoaminen, mahakrampit tai ripuli.

Allergiset reaktiot, joita voi ilmaantua NYXTHRACIS -hoidon jtkkeen, voivat joskus olla vakavia. Ennen kuin saat NYXTHRACIS -valmistetta, sinulle voidaan antaa antihistamiinia. Sillttenennetk allergisten reaktioiden riskitk

Muut lkvalmisteet ja NYXTHRACIS

Kerro lkille tai apteekkihenkilkunnalle, jos parhaillaan kyttktai olet ktketty kyttkt tai saatat kyttkmuita lkkeitk

Sinulle voidaan antaa antibiootteja (esimerkiksi siprofloksasiinia) keuhkopernaruton listktoitona.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetkzepkz olet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lkiltk tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tkkztkkeen kyttkz

Ei tiedetkvoiko NYXTHRACIS vahingoittaa syntymkzasta.

Ei mykktiedetkritttykNYXTHRACIS rintamaitoon. Lkkn kanssa on yhdessk ptktktk voiko imetystktkkaa NYXTHRACIS:n kyttkaisen jtkkeen.

Ajaminen ja koneiden kyttk

NYXTHRACIS voi aiheuttaa haittavaikutuksia, joita ovat esimerkiksi ptktky, huimaus, vky myms ja oksentelu. Ne voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn kyttkkoneita.

NYXTHRACIS sisitksorbitolia (E420)

Sorbitoli on fruktoosin (erkytyypisen sokerin) lkde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnlknen fruktoosi-intoleranssi (harvinainen geneettinen sairaus), lktk voi ptktkttei sinulle (tai lapsellesi) saa antaa tkktktk Perinnlksesttk fruktoosi -intoleranssista ktksvien potilaiden elimistkki pysty pilkkomaan fruktoosia, mistkzoi aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

Lkille on kerrottava, jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnlknen fruktoosi -intoleranssi tai jos lapsesi ei voi enkytkmakeaa tai juoda makeita juomia, koska htkz tulee pahoinvoivaksi, oksentelee tai saa epkmiellyttkzvaivoja, joita ovat esimerkiksi vatsan turpoaminen, mahakramppit tai ripuli.

NYXTHRACIS sisitks natriumia

Yhdessk 6 ml:n lkcpullossa NYXTHRACIS -valmistetta on tkmmtkz kuin 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on kyttknsitk natriumiton.

3. Miten NYXTHRACIS annetaan

NYXTHRACIS -valmisteen antaa lktk tai sairaanhoitaja, joka laskee annoksen painosi (tai lapsesi painon) perusteella.

Lktk sairaanhoitaja tai farmaseutti valmistaa lkkeen infusoitavaksi.

NYXTHRACIS -liuos annetaan 90 minuuttia kestvkz infuusiona (tiputuksena) suoneen, yleenskz ktkvarren laskimoon. Sinua tarkkaillaan koko NYXTHR ACIS-valmisteen antamisen ajan, ja vieltkz vntkztunnin ajan infuusion jtkkeen.

Ennen NYXTHRACIS -valmisteen antamista saat yleenskz mykzlkkeitkjoilla ehkiskztk tai lievennetkz allergisia reaktioita.

Jos sinulla on kysymyksiitktkkztkkztkkztk mykztkm, apteekkihenkilkunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lkkeet, tkkn lk voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivtkz kuitenkaan niitkka.

Kerro lkille tai infuusion antavalle hoitajalle heti, jos huomaat sinulla olevan

kutinaa, ihottumaa, hengenahdistusta tai hengityksen vinkumista, koska niillä haittavaikutukset voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (yliherkkyydestä)

NYXTHRACIS -valmisteella voi olla seuraavanlaisia muita haittavaikutuksia:

Yleiset (voi aiheutua enintään 1 henkilöä 10:stä)

- Päänsärky
- Yskä
- Infuusiokohdan kipu
- Kutina, ihottuma, myrkytävät paukamet (nokkosrokko)

Melko harvinaiset (voi aiheutua enintään yhden henkilön sadasta)

- Allergiset reaktiot
- Huimaus
- Puutuneisuus
- Silmien valoherkkyys (fotofobia)
- Korvavaivat
- Kurkun ääntäminen
- Nenänielänsävy
- Silvuonteloiden tukkoisuus
- Hengenahdistus
- Huulikipu
- Ihottuma, ihon kuoriutuminen
- Lihasten nykiminen, lihaskouristukset
- Väsymys
- Vilunväristykset (palelu)
- Rintatuntemukset
- Yleinen kipu sekamajoissa, rinnassa, leuassa, lihaksissa, nivelsiteissä, liikkeissä tai luissa tuntuva kipu
- Infuusiokohdan turvotus, kipu tai flebiitti (laskimotulehdus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä Y](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän valmisteen turvallisuudesta.

5. NYXTHRACIS -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä koirille.

Valmisteen pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivän ("EXP") jälkeen. Erityismäärä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2 – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa, jotta valmiste on suojassa valolta.

Infuusiopussissa olevan laimennetun liuoksen käyttöaikaisen kemiallisen fysikaalisen ja mikrobiallisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 8 tuntia huoneenlämpötilässä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C).

Kun NYXTHRACIS on laimennettu infuusioruiskussa, se on annettava välittömästi, eikä sitä saa säilyttää. Mahdollinen käyttöaika on ilmoitettu.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Miten NYXTHRACIS sisältää

- Vaikuttava aine on obiltoksaksimabi. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 100 mg obiltoksaksimabia. Yksi 6 ml:n kepillä sisältää 600 mg obiltoksaksimabia.
- Muut aineosat ovat histidiini, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 (E433), kloorivetyhappo (E507) ja natriumhydroksidi (E524). Ks. myöskin kohta 2 ” NYXTHRACIS sisältää sorbitolia”.

Valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

NYXTHRACIS on kirkas tai opalisoiva, väritön tai ruskehtavan kellertävä infuusiokonsentraatti.

NYXTHRACIS -valmistetta on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät yhden kepillä.

Myyntiluvan haltija

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lenzburg
Saksa

Valmistaja

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä valmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että valmistuksesta ei ole ollut mahdollista saada lisätietoja sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan virasto arvioi vuosittain uudet tiedot poikkeuksista ja tarvittaessa päivittää pakkausseloste päivitetty.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja valmistuksesta on saatavilla Euroopan viraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja koskeville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU:n/ETA:n kielillä Euroopan viraston verkkosivustolla.

Muuta tietoa: www.obiltoxaximab-sfl.eu QR-koodi