

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN 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 lääkepullo sisältää 600 mg obiltoksaksimabia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 36 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

NYXTHRACIS on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön, kellertävä tai ruskehtavan kellertävä liuos, jossa voi olla hieman läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia (jotka jäävät letkunsisäiseen suodattimeen). Sen pH on 5,5 ja osmolaliteetti 277–308 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

NYXTHRACIS on tarkoitettu käytettäväksi 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:ää on annettava heti, kun se on kliinisesti aiheenmukaista.

Siltä varalta, että potilaalle ilmaantuu anafylaktinen reaktio NYXTHRACIS:n antamisen jälkeen, antopaikassa on aina oltava valmius nopeaan lääkärihoitoon 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 lisätietoja annoksen muuttamisesta mahdollisten infuusion liittyvien reaktioiden yhteydessä.

Taulukko 1: Obiltoksimabin annoksen muuttaminen infuusion liittyvien reaktioiden yhteydessä

Infuusion liittyvien reaktioiden vakavuus	Annoksen muuttaminen
Aste 1–3 Infuusion liittyvä reaktio	Obiltoksimabi-infuusio on keskeytettävä ja tukihoitotoimet on aloitettava. Jos potilaalle ilmaantuu asteen 3 hengityksen vinkumista, bronkospasmia tai yleistynyttä urtikariaa, obiltoksimabihoito on lopetettava pysyvästi heti, kun näitä oireita ilmaantuu ensimmäisen kerran. Jos asteen 2 hengityksen vinkumista tai urtikariaa ilmaantuu toistuvasti tai jos asteen 3 oireet uusiutuvat, obiltoksimabihoito 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 syytä antaa.
Aste 4 Infuusion liittyvä reaktio	Obiltoksimabi-infuusio on lopetettava välittömästi. Tukihoitotoimet on aloitettava. Obiltoksimabihoito on lopetettava pysyvästi.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

Antotapa

Obiltoksimabi on annettava 90 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

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

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 päätteeksi infuusiolinja on huuhdeltava injektionesteisiin tarkoitetulla 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 lääkevalmisteen 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 käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden 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, jossa 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-infusiot lopetettiin heti minkä tahansa reaktion ilmaannuttua. Vakavien sairauksien hoidossa käytettävistä muista monoklonaalisista vasta-aineista kertyneen kokemuksen perusteella infusiot 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 yliherkkysoireet tai viivästyttää niiden ilmaantumista.

Pernaruton aiheuttama aivokalvotulehdus

Obiltoksaksimabi ei läpäise veri-aivoestettä eikä ehkäise tai hoida pernaruton aiheuttamaa aivokalvotulehdusta.

Pediatriset potilaat

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

Vaikutus laboratorikokeisiin

NYXTHRACIS:lle altistuminen voi vaikuttaa pernaruton serologisiin testeihin.

Sorbitoli

Yksi millilitra NYXTHRACIS:ää sisältää 36 mg sorbitolia (ks. kohdat 2 ja 6.1). Sorbitolia sisältävät lääkevalmisteet voivat olla hengenvaarallisia, jos niitä annetaan laskimoon potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Obiltoksaksimabia saa antaa perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia sairastaville potilaille ainoastaan silloin, jos valmisteeseen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita hoitovaihtoehtoja ole. Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteiden antoa.

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

Natrium

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä 6 ml:n ampullissa eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Siprofloksasiini

Yhteisvaikutusta koskeneessa tutkimuksessa 40 tutkimuspotilaalle annettiin kerta-annos obiltoksaksimabia yksinään tai yhtä aikaa siprofloksasiinin kanssa. Tutkimuspotilaista 20 sai pelkästään obiltoksaksimabia ja 20 sai sitä ja siprofloksasiinia yhdeksän päivän ajan. Obiltoksaksimabin farmakokinetiikkaa pysyi muuttumattomana riippumatta siitä, annettiinkö obiltoksaksimabia 16 mg/kg infuusiona laskimoon ennen siprofloksasiinin antamista infuusiona laskimoon tai ennen kahden päivittäisen 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 käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja, mutta ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän istukkaesteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varotoimenä on suositeltavaa välttää NYXTHRACIS:n käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö obiltoksaksimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG:n tiedetään erittyvän rintamaitoon ensimmäisinä syntymänjälkeisinä päivinä, ja sen pitoisuus pienenee pian sen jälkeen. Rintaruokittuihin vauvoihin kohdistuvaa riskiä tänä lyhyenä ajanjaksona ei siis voida sulkea pois. Myöhemmin obiltoksaksimabin käyttöä voidaan harkita imetyksen aikana vain, jos se on kliinisesti aiheenmukaista.

Hedelmällisyys

Obiltoksaksimabista ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Obiltoksaksimabilla voi olla vähäinen 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 terveellä tutkimushenkilöllä (ikäjakauma 18–79 vuotta), joille sitä annettiin yksi tai kaksi annosta (16 mg/kg) laskimoon.

Yhteensä 250 tutkimushenkilöä 320:stä sai kerta-annoksen (16 mg/kg) obiltoksaksimabia. Näistä tutkimushenkilöstä 9 prosentille (22/250) ilmaantui 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 %) (sisältää sekä heite- että asentohuimauksen).

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 terveellä tutkimushenkilöllä, jotka saivat kerta-annoksen (16 mg/mg) obiltoksaksimabia laskimoon, elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään näin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Terveiltä aikuisilta ilmoitetut haittavaikutukset

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys ja anafylaksia

Niiltä kahdeksalta tutkimushenkilöltä, joilla obiltoksaksimabi-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 lähes koko vartalolla, myös kaulalla, rinnassa, selässä, vatsassa, käsivarsissa ja sääriissä, sekä hengenahdistus ja yskiminen.

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

Immunogeenisuus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) 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

Obiltoksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoo *B. anthracis* -bakteerin suojaavaa antigeenia. Obiltoksimabi estää suojaavaa antigeenia sitoutumasta solureseptoreihinsa. Tällöin pernaruttobakteerin letaalitekijä ja edeematekijä eli pernaruttotoksiinin patogeenisista vaikutuksista vastaavat entsymaattiset toksiinikomponentit eivät pääse tunkeutumaan soluun.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Niiden *in vitro* -tutkimusten, joissa käytettiin solupohjaista määritystä ja hiiren makrofageja, perusteella voidaan todeta, että obiltoksimabi 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 itiöille hengitysteiden kautta, todettiin, että obiltoksimabihoito paransi eloonjäämistä annosriippuvaisesti. *B. anthracis* -bakteerin itiöille altistuminen kasvatti suojaavan antigeenin pitoisuutta NZW-kaniin ja jaavanmakakien seerumissa. Obiltoksimabihoitoon jälkeen suojaavan antigeenin pitoisuus pieneni suurimmalla osalla eloonjääneistä eläimistä. Lumelääkettä saaneiden eläinten suojaavan antigeenin pitoisuus kasvoi siihen saakka, kunnes eläimet kuolivat.

Teho

Koska keuhkopernaruttoa koskevien kontrolloitujen kliinisten tutkimusten tekeminen ihmisillä ei ole mahdollista eikä eettistä, yksilälääkehoitona annetun obiltoksimabin teho verrattuna lumelääkkeeseen keuhkopernaruton hoidossa perustuu NZW-kaneilla ja jaavanmakakeilla tehtyihin tehoa koskeviin tutkimuksiin.

Näissä tutkimuksissa eläimet altistettiin *B. anthracis* -bakteerin aerosolisoiduille itiöille (Ames-kanta) annoksella, joka oli noin 200 x LD₅₀, ja sen jälkeen niitä hoidettiin obiltoksimabilla eri aikapisteissä. Keuhkopernaruton hoitotutkimuksissa eläimille annettiin lääkettä sen jälkeen, kun niille oli ilmaantunut systeemisen pernaruton kliinisiä merkkejä tai oireita. Altistuksen jälkeisissä estohoitotutkimuksissa eläimille annettiin lääkettä *B. anthracis* -bakteerin 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 hoidotutkimuksessa eläimiä hoidettiin keskimäärin 30 tuntia altistumisen jälkeen, kun niiden ECL-analyysin tulos oli suojaavan antigeenin osalta positiivinen tai kun niiden ruumiinlämpö oli ollut lähtötilanteeseen nähden jo jonkin aikaa normaalia korkeampi. Jäljempänä kuvatuissa tutkimuksissa eloonjäämistä arvioitiin 28 päivän kuluttua *B. anthracikselle* altistumisesta.

Yksilääkehoitona 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 noudatettiin hyvää laboratoriokäytäntöä. Tutkimukset AR033, AP202 ja AP301 olivat sokkoutettuja, kun taas tutkimus AP204 oli sokkoutettu ryhmän tasolla.

Taulukko 5: Eloojäämisluvut obiltoksaksimabiysilääkehoidon (16 mg/kg) tehoa koskevissa tutkimuksissa

		Eloojääneiden eläinten osuus tutkimuksen lopussa (% [eloojääneet/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 jälkeinen 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 Eloojääminen arvioitiin 28 päivän kuluttua itiöille 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 $\gamma=0,001$) lumelääkkeeseen verrattuna.

³ Eloojäämislukujen erojen luottamusväli on täsmälleen 95 prosenttia.

⁴ Eloojääminen arvioitu 28 päivän kuluttua itiöille altistumisesta.

- Tarkoittaa tilastollista merkitsevyyttä 0,025:n tasolla.

Pediatriset potilaat

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

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä 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 $5\,170 \pm 1\,360$ µg·päivässä/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 myös 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 pienemmät kuin glomerulusten suodatusnopeus (GFR-arvo), mikä viittaa siihen, ettei obiltoksaksimabi puhdistu munuaisten kautta käytännössä ollenkaan.

Erityispopulaatioryhmät

Sukupuolen, iän ja etnisen taustan vaikutus

Obiltoksaksimabin farmakokinetiikkaa arvioitiin populaatiokineettisellä analyysillä. Siinä käytettiin seeruminäytteitä 370 terveeltä tutkimushenkilöltä, jotka saivat kerta-annoksen laskimoon neljässä kliinisessä tutkimuksessa. Tämän analyysin perusteella sukupuoli (naiset vs. miehet), etnisellä taustalla (muut kuin valkoihoiset vs. valkoihoiset) tai iällä (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 farmakokineetiikkansa nuoremmista tutkimushenkilöistä. Obiltoksaksimabin kliinisissä tutkimuksissa oli 320 tutkimushenkilöä, joista 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 kohoaa 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 käyttämällä 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 lisääntymis- ja 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 (≥ 4 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 (päivänä 28) tai jaavanmakakeilla (päivään 56 saakka) ei havaittu

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

Tiineillä terveillä NZW-kaneilla tehtiin yksi alkion ja sikiön kehitystä tarkasteleva tutkimus, jossa eläimille annettiin laskimoon neljä kertaa obiltoksaksimabia enimmäisannoksella 32 mg/kg (kaksinkertainen annos, joka ihmiselle annetaan mg/kg-perusteisesti) tiineyspäivinä 6, 10, 13 ja 17. Tutkimuksessa ei saatu näyttöä siitä, että obiltoksaksimabi olisi aiheuttanut emolle tai sikiöille haittaa. NZW-kanien kumulatiivinen altistuminen (10 000 µg •pv/ml) NOAEL-arvolla 32 mg/kg/annos (n=4 annosta) AUC₀₋₁₅-päivien perusteella oli arviolta kaksinkertainen 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 säätöön)
Natriumhydroksidi (E524, pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton lääkepullo

7 vuotta

Laimennettu liuos infuusiopussissa

Infuusiopussissa olevan laimennetun liuoksen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobialisen käytönaikaisen stabiileetin on osoitettu säilyvän 8 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C).

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamisessa, käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa käytettävä menetelmä sulje pois mikrobiologisen kontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennettu liuos infuusioruiskussa

Kun NYXTHRACIS:stä on valmistettu laimennettu liuos, se tulee käyttää välittömästi, eikä sitä tule varastoida. Mahdollinen käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytys jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, jotta valmiste on suojassa valolta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoko: 1 lääkepullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tärkeät valmisteluohjeet

- Liuosta varten tarkoitettu injektiokonsentraatti on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. NYXTHRACIS on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön, kellertävä tai ruskehtavan kellertävä liuos, jossa voi olla hieman läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia (jotka jäävät letkunsisäiseen suodattimeen).
- Hävitä lääkepullo, jos liuoksessa on värimuutoksia tai vieraita hiukkasia (ks. kohta 3).
- Älä ravista lääkepulloa.

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 lääkepulloa tarvitaan yhteen annokseen, jakamalla laskettu annos (mg) (vaihe 1) pitoisuudella (100 mg/ml). Yhdestä lääkepullosta saa 6 ml obiltoksaksimabikonsentraattia infuusioliuosta varten.
3. Valitse oikeankokoinen infuusiopussi, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävää injektionestettä. Poista infuusiopussista edellä vaiheessa 2 millilitroina laskettua obiltoksaksimabimäärää vastaava määrä nestettä. Hävitä infuusiopussista poistettu neste.
4. Ota NYXTHRACIS:ää sisältävästä lääkepullosta (-pulloista) tarvittava määrä obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia (määrä, joka on laskettu vaiheessa 2). Hävitä NYXTHRACIS:ää sisältävään lääkepulloon (-pulloihin) mahdollisesti jäävä neste.
5. Siirrä tarvittava määrä obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia valittuun infuusiopussiin.
6. Kääntelee infuusiopussia varovasti niin, että liuos sekoittuu. Älä ravista.
7. Infusio, jonka tulee kestää 90 minuuttia, on annettava taulukossa 3 (ks. kohta 4.2) esitetyn infusionopeuden mukaisesti käyttäen 0,22 mikronin letkunsisäistä suodatinta.
8. Valmistettu liuos pysyy stabiilina 8 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C) tai 8 tuntia jääkaapissa (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 lääkepulloa tarvitaan yhteen annokseen, jakamalla laskettu annos (mg) (vaihe 1) pitoisuudella (100 mg/ml). Yhdestä lääkepullosta saa 6 ml obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia.
3. Valitse oikeankokoinen ruisku annettavan infusion kokonaistilavuuden mukaan.

4. Vedä ampullista tarvittava määrä (laskettu vaiheessa 2) obiltoksaksimabia sisältävää infuusiokonsentraattia käyttäen valittua ruiskua ja 0,22 mikronin letkunsisäistä suodatinta. Hävitä NYXTHRACIS -pullo (pulloihin) mahdollisesti jäävä neste.
5. Laita ruiskuun tarvittava määrä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia sisältävää injektioestettä. Näin saat taulukossa 2 määritetyn infuusion kokonaistilavuuden ruiskuun.
6. Sekoita liuos varovasti. Älä ravista.
7. Kun laimennettu obiltoksaksimabiliuos on valmistettu, anna se potilaalle välittömästi. Älä säilytä liuosta ruiskussa. Hävitä käyttämättä jäänyt valmiste.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1485/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla <http://www.ema.europa.eu> ja {kansallisen viranomaisen (linkki)} verkkosivustolla>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN 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

Erän 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

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, 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 modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY 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 obiltoksaksimabin farmakokinetiikkaa koskeva menetelmä (GCL-160) voidaan validoida ihmisen seerumin osalta, myyntiluvan haltijan on toimitettava menetelmän validoinnin tulokset seuraavista seikoista ennen menetelmän käyttöä kliinisen tutkimuksen AH501 näytteiden analysoinnissa: suojaavan antigeenin (63 ja 83), edeematekijän ja letaalitekijän sekä lääkevasta-aineiden aiheuttama interferenssi sekä menetelmän suorituskyky hemolyyttistä ja lipeemistä seerumia käytettäessä. Rinnakkaisryhmätutkimus on tehtävä suunnitellusta avoimesta kenttätutkimuksesta AH501 kerätyillä 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 obiltoksaksimabilla, myyntiluvan haltijan on laadittava sovitun protokollan mukainen lopullinen raportti vaiheen 4 avoimesta kenttätutkimuksesta AH501, joka toteutetaan sellaisissa maissa puhjenneen pernaruttoepidemian yhteydessä, joissa obiltoksaksimabi on hyväksytty ja joissa sitä on saatavilla, ja toimitettava tämän 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 obiltoksaksimabin viimeisestä antokerrasta tai viimeisestä tiedonkeruuajankohdasta, jos kyseessä on retrospektiivinen tiedonkeruu</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN 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 käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

600 mg/6 ml

1 injektiopullo/lääkepullo

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon laimennuksen jälkeen.

Kertakäyttöinen.

Älä ravista.

Lisätään QR-koodi + www.obilttoximab-sfl.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, jotta valmiste on suojaassa valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1485/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄÄKEPULLON/INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

Kertakäyttöinen.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

600 mg/6 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

NYXTHRACIS 100 mg/ml, infuusiokonsentraatti, liuosta varten obiltoksaksimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä NYXTHRACIS on ja mihin sitä käytetään

NYXTHRACIS:n sisältämä vaikuttava aine on obiltoksaksimabi. Obiltoksaksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, eräntyyppinen proteiini, joka kiinnittyy pernarutto aiheuttavien bakteerien tuottamiin toksiineihin ja inaktivoi ne.

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

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

2. Mitä 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 lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan NYXTHRACIS -valmistetta,

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

Allergiset reaktiot, joita voi ilmaantua NYXTHRACIS -hoidon jälkeen, voivat joskus olla vakavia. Ennen kuin saat NYXTHRACIS -valmistetta, sinulle voidaan antaa antihistamiinia. Sillä pienennetään allergisten reaktioiden riskiä.

Muut lääkevalmisteet ja NYXTHRACIS

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Sinulle voidaan antaa antibiootteja (esimerkiksi siprofloksasiinia) keuhkopernaruton lisähoitona.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, voiko NYXTHRACIS vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Ei myöskään tiedetä, erittykö NYXTHRACIS rintamaitoon. Lääkärin kanssa on yhdessä päätettävä, voiko imetystä jatkaa NYXTHRACIS:n käyttämisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

NYXTHRACIS voi aiheuttaa haittavaikutuksia, joita ovat esimerkiksi päänsärky, huimaus, väsymys ja oksentelu. Ne voivat vaikuttaa ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

NYXTHRACIS sisältää sorbitolia (E420)

Sorbitoli on fruktoosin (eräntyyppisen sokerin) lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (harvinainen geneettinen sairaus), lääkäri voi päättää, ettei sinulle (tai lapsellesi) saa antaa tätä lääkettä. Perinnöllisestä fruktoosi-intoleranssista kärsivien potilaiden elimistö ei pysty pilkkomaan fruktoosia, mistä voi aiheutua vakavia haittavaikutuksia.

Lääkärille on kerrottava, jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi tai jos lapsesi ei voi enää syödä makeaa tai juoda makeita juomia, koska hän tulee pahoinvoivaksi, oksentelee tai saa epämiellyttäviä vaivoja, joita ovat esimerkiksi vatsan turpoaminen, mahakrampit tai ripuli.

NYXTHRACIS sisältää natriumia

Yhdessä 6 ml:n lääkepullossa NYXTHRACIS -valmistetta on vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten NYXTHRACIS annetaan

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

Lääkäri, sairaanhoitaja tai farmaseutti valmistaa lääkkeen infusoitavaksi.

NYXTHRACIS -liuos annetaan 90 minuuttia kestäväenä infuusiona (tiputuksena) suoneen, yleensä käsivarren laskimoon. Sinua tarkkaillaan koko NYXTHRACIS-valmisteen antamisen ajan, ja vielä vähintään tunnin ajan infuusion jälkeen.

Ennen NYXTHRACIS -valmisteen antamista saat yleensä myös lääkkeitä, joilla ehkäistään tai lievennetään allergisia reaktioita.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

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

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

NYXTHRACIS -valmisteella voi olla seuraavanlaisia muita haittavaikutuksia:

Yleiset (voi aiheutua enintään 1 henkilölle 10:stä)

- Päänsärky
- Yskä
- Infuusiokohdan kipu
- Kutina, ihottuma, myös kutiavat paukamat (nokkosrokko)

Melko harvinaiset (voi aiheutua enintään yhdelle henkilölle sadasta)

- Allergiset reaktiot
- Huimaus
- Puutuneisuus
- Silmien valoherkkyys (fotofobia)
- Korvavaivat
- Kurkun ärsytys
- Äänen käheys
- Silvuonteloiden tukkoisuus
- Hengenahdistus
- Huulikipu
- Ihottuma, ihon kuoriutuminen
- Lihasten nykiminen, lihaskouristukset
- Väsymys
- Vilunväristykset (palelu)
- Rintatuntemukset
- Yleinen kipu sekä raajoissa, rinnassa, leuassa, lihaksissa, nivelsiteissä, jänteissä 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 V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NYXTHRACIS -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Eräntymispäivällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, jotta valmiste on suojassa valolta.

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

Kun NYXTHRACIS on laimennettu infuusioruiskussa, se on annettava välittömästi, eikä sitä saa säilyttää. Mahdollinen käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NYXTHRACIS sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

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

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

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

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

Muuta tietoa: www.obiltoximab-sfl.eu lisätään QR-koodi