

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NYXTHRACIS 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 100 mg obiltoksaksimaba (*obiltoxaximab*).
Viens 6 ml flakons satur 600 mg obiltoksaksimaba.

Obiltoksaksimabu iegūst peļu GS-NS0 mielomas šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml koncentrāta satur 36 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
NYXTHRACIS ir dzidrs līdz opalescents, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens/gaiši brūngani dzeltens šķīdums, kurš var saturēt dažas caurspīdīgas līdz baltas proteīna daļiņas (kas tiks atdalītas ar līnijas filtra palīdzību) un kura pH līmenis ir 5,5 un osmolalitāte 277-308 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NYXTHRACIS ir indicēts lietošanai kombinācijā ar piemērotiem antibakteriāliem līdzekļiem visās vecuma grupās *Bacillus anthracis* ieelpošanas izraisīta Sibīrijas mēra ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

NYXTHRACIS ir indicēts profilaktiskai lietošanai visās vecuma grupās pēc Sibīrijas mēra izraisītāja ieelpošanas, kad alternatīvi ārstēšanas līdzekļi nav piemēroti vai nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

NYXTHRACIS jālieto, tiklīdz tās ir klīniski indicētas.

Anafilaktiska notikuma gadījumā pēc NYXTHRACIS lietošanas vienmēr jābūt viegli pieejamai medicīniskai ārstēšanai un uzraudzībai.

Devas

Ieteicamā NYXTHRACIS deva pieaugušiem pacientiem, kas sver vismaz 40 kg, ir viena intravenoza infūzija, ievadot 16 mg zāļu uz kg ķermeņa masas. Ieteicamā NYXTHRACIS deva pieaugušiem

pacienti, kas sver mazāk par 40 kg, ir viena intravenoza infūzija, ievadot 24 mg zāļu uz kg ķermeņa masas.

Pirms *NYXTHRACIS* ievadīšanas ieteicama premedikācija ar antihistamīna līdzekli (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Informāciju par devas pielāgošanu ar infūziju saistītu reakciju (ISR) gadījumā skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Obiltoksaksimaba devas pielāgošana ar infūziju saistītu reakciju dēļ

ISR smaguma pakāpe	Devas pielāgošana
1.–3. pakāpes ar infūziju saistīta reakcija	Obiltoksaksimaba infūzija ir jāpārtrauc un jālieto balstterapija. Pirmajā reizē, kad novēro 3. pakāpes sēkšanu, bronhospazmas vai vispārēju nātreni, obiltoksaksimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc. Atkārtojoties 2. pakāpes sēkšanai vai nātrenei vai atkārtojoties jebkādiem 3. pakāpes simptomiem, obiltoksaksimaba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc. Citos gadījumos pēc pilnīgas simptomu izzušanas infūziju var atsākt ar 50 % no infūzijas ātruma, kas sasniegts pirms pārtraukuma. Ja nav ar infūziju saistītu simptomu, piemērojamais infūzijas ātrums ir aprakstīts 3. tabulā. Jāveic premedikācija.
4. pakāpes ar infūziju saistīta reakcija	Obiltoksaksimaba infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Jālieto balstterapija. Pilnībā jāpārtrauc obiltoksaksimaba lietošana.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana pacientiem, kas ir ≥ 65 gadus veci, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskiem pacientiem ieteicamā deva ir atkarīga no ķermeņa masas, kā norādīts tālāk 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamā pediatriskā obiltoksaksimaba deva (atbilstoši ķermeņa masai)

Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg/kg ķermeņa masas)
> 40	16
> 15 līdz 40	24
15 vai mazāk	32

Lietošanas veids

Obiltoksaksimabs ir jāievada 90 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Flakonu nedrīkst kratīt. Pirms intravenozas infūzijas obiltoksaksimabs jāatšķaida nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Atšķaidītā obiltoksaksimaba intravenozā infūzija jāievada 90 minūšu laikā ar ātrumu, kas aprakstīts 3. tabulā, izmantojot infūzijas maisu vai infūzijas šļirci un 0,22 mikronu līnijas filtru.

Visas infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc zāļu ievadīšanas pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu hipersensitivitātes pazīmes un simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ar infūziju saistītas reakcijas jākontrolē, kā norādīts 1. tabulā.

Intravenozās infūzijas beigās līnija jāizskalo, izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

3. tabula. Obiltoksaksimaba deva, kopējais infūzijas apjoms un infūzijas ātrums atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa (kg) (deva atbilstoši ķermeņa masai)	Kopējais infūzijas apjoms (ml) (infūzijas maiss vai šļirce)*	Infūzijas ātrums (ml/h)
> 40 kg vai pieaugušais (16 mg/kg ķermeņa masas)		
> 40	250	167
No > 15 kg līdz 40 kg (24 mg/kg ķermeņa masas)		
no 31 līdz 40	250	167
no 16 līdz 30	100	67
15 kg vai mazāk (32 mg/kg ķermeņa masas)		
no 11 līdz 15	100	67
no 5 līdz 10	50	33,3
no 3,1 līdz 4,9	25	17
no 2,1 līdz 3	20	13,3
no 1,1 līdz 2	15	10
1 vai mazāk	7	4,7

*Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas un infūzijas maisa vai šļirces izmantošanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas, paaugstināta jutība un anafilakse

Obiltoksaksimaba klīniskajos pētījumos ar veselām pētāmām personām bieži novēroja ar infūziju saistītas/paaugstinātas jutības reakcijas. Smagu reakciju vai anafilakses riska dēļ obiltoksaksimabs jāievada tāda personāla uzraudzībā, kas ir apmācīts un kam ir pienācīgs aprīkojums anafilakses kontrolei. Infūzijas laikā un vismaz vienu stundu pēc zāļu ievadīšanas pacienti rūpīgi jāuzrauga.

Tā kā klīniskos pētījumus veica ar veselīgiem brīvprātīgajiem, obiltoksaksimaba infūzijas tika apturētas jebkādas reakcijas rašanās brīdī. Balstoties uz pieredzi ar citām monoklonālām antivielām, ko izmanto smagu slimību ārstēšanā, infūzijas parasti var pabeigt, ja tās tiek atbilstoši ārstētas. Ar infūziju saistītas reakcijas jākontrolē, kā norādīts 1. tabulā.

Pirms obiltoksaksimaba lietošanas ieteicams veikt premedikāciju ar antihistamīna līdzekļiem, piemēram, difenhidramīnu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Obiltoksaksimaba klīniskajos pētījumos difenhidramīnu lietoja 30 minūtes pirms ārstēšanas ar obiltoksaksimabu. Premedikācija ar antihistamīna līdzekļiem nenovērš anafilaksi un var apslēpt vai aizkavēt paaugstinātas jutības simptomu rašanos.

Sibīrijas mēra meningīts

Obiltoksaksimabs nešķērso hematoencefalītisko barjeru, kā arī nenovērš un neārstē Sibīrijas mēra meningītu.

Pediatriskā populācija

Nav veikti obiltoksaksimaba drošuma vai farmakokinētikas pētījumi pediatriskajā populācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbības laboratorijas testu laikā

Saskare ar *NYXTHRACIS* var ietekmēt Sibīrijas mēra seroloģisko testu veikšanu.

Sorbīts

Katrs *NYXTHRACIS* ml satur 36 mg sorbīta (skatīt 2. un 6.1. apakšpunktu). Sorbītu saturošas zāles var būt nāvējošas, ja tās intravenozi ievada pētāmām personām ar iedzimtu fruktozes nepanesamību (IFN). Obiltoksaksimabu nedrīkst lietot pētāmām personām ar IFN, ja vien nav pārliecinošas klīniskas vajadzības un ja nav pieejamas alternatīvas. Pirms šo zāļu lietošanas no katra pacienta jāievāc detalizēta anamnēze attiecībā uz IFN simptomiem.

Zīdaiņiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) ir īpaši augsts risks, jo viņiem var vēl nebūt noteikta IFN diagnoze.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 6 ml flakonā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ciprofloksacīns

Mijiedarbības pētījumā 40 pētāmām personām atsevišķi vai kopā ar ciprofloksacīnu ievadīja vienu obiltoksaksimaba devu. Divdesmit pētāmās personas saņēma tikai obiltoksaksimabu, un 20 citas pētāmās personas 9 dienas saņēma obiltoksaksimabu kopā ar ciprofloksacīnu. Lietojot 16 mg/kg obiltoksaksimaba intravenozas infūzijas veidā pirms ciprofloksacīna intravenozas infūzijas vai ciprofloksacīna iekšķīgi lietojamās tabletes ieņemšanas divas reizes dienā, obiltoksaksimaba farmakokinētika nemainījās. Obiltoksaksimabs arī neietekmēja iekšķīgi vai intravenozi ievadīta ciprofloksacīna farmakokinētiku.

Citi mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā obiltoksaksimabs ir monoklonāla antivielā, mijiedarbības risks ir neliels.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par obiltoksaksimaba lietošanu grūtniecēm, tomēr zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentāro barjeru.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no *NYXTHRACIS* lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai obiltoksaksimabs izdalās mātes pienā. Ir zināms, ka cilvēka IgG izdalās mātes pienā pirmajās dienās pēc dzimšanas, un pēc tam strauji tā daudzums samazinās līdz zema koncentrācijai. Tāpēc šajā īsajā periodā nevar izslēgt risku ar krūti barotiem zīdaiņiem. Vēlāk obiltoksaksimaba lietošanu var apsvērt zīdīšanas periodā, bet tikai tad, ja tas klīniski nepieciešams.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar obiltoksaksimabu nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Obiltoksaksimabs var nenozīmīgi ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo pēc *NYXTHRACIS* lietošanas var būt galvassāpes, reibonis, nogurums un vemšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Obiltoksaksimaba drošums ir pētīts tikai veselām pieaugušām pētāmajām personām.

Obiltoksaksimaba drošumu novērtēja 320 veselām pētāmajām personām (vecumā no 18 līdz 79 gadiem), kuras trīs klīniskajos pētījumos saņēma vienu vai divas intravenozas 16 mg/kg devas.

Kopumā 250 no 320 pacientiem saņēma vienu 16 mg/kg devu obiltoksaksimaba. Ar paaugstinātu jutību saistītās blakusparādības (tostarp izsitumi) radās 9 % (22 no 250) šo pētāmo personu, no kurām vienā gadījumā infūzijas laikā iestājās anafilakse. Paaugstinātas jutības vai anafilakses dēļ infūziju pārtrauca 3 % (8 no 250) pacientu.

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija galvassāpes (4 %, 9 pētāmām personām no 250), nieze (4 %, 9 pētāmām personām no 250) un nātrene (2 %, 6 pētāmām personām no 250).

Visbiežāk novērotās blakusparādības pirmo trīs stundu laikā pēc infūzijas sākuma bija nieze (n = 7, 2,8 %), nātrene (n = 6, 2,4 %), galvassāpes (n = 4, 1,6 %), izsitumi (n = 3, 1,2 %), klepus (n = 3, 1,2 %), reibonis (n = 3, 1,2 %) (ieskaitot reiboni un galvas griešanās sajūtu).

Pirmajās trīs stundās pēc infūzijas radās šādas smagas blakusparādības: nātrene (n = 1, 0,4 %), nieze (n = 1, 0,4 %) un muguras sāpes (n = 1, 0,4 %).

Visbiežāk novērotā blakusparādība 3 līdz 24 stundu laikā pēc infūzijas sākuma bija galvassāpes (n=3, 1,2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā ir norādītas ar obiltoksaksimaba lietošanu saistītās novērotās blakusparādības 250 veselām pētāmajām personām, kuras saņēma vienreizēju, intravenozu 16 mg/kg obiltoksaksimaba devu, kas ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un to rašanās biežumam.

Blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

4. tabula. Ziņotās blakusparādības veseliem pieaugušajiem

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Imūnās sistēmas traucējumi		Anafilaktiska reakcija Paaugstināta jutība

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Posturāls reibonis Hipoestēzija
Acu bojājumi		Fotofobija
Ausu un labirinta bojājumi		Nepatīkama sajūta ausī
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Flebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Klepus	Rīkles kairinājums Disfonija Sīnusu nosprostojumi Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes lūpās
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze, nātrene, izsitumi	Alerģiskais dermatīts Vispārēji izsitumi Ādas lobīšanās
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes ekstremitātēs Muskuļu spazmas Muskuļu raustīšanās Sāpes žoklī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes infūzijas vietā	Sāpes Diskomforta sajūta krūškurvī Drebuļi Nogurums Pietūkums infūzijas vietā Nekardiālas sāpes krūškurvī Jutīgums Sāpes asinsvada punkcijas vietā

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināta jutība un anafilakse

Blakusparādības, par kurām ziņots 8 pētāmajām personām, kam iespējamās paaugstinātās jutības dēļ tika pārtraukta obiltoksaksimaba infūzija, bija nātrene, izsitumi, klepus, nieze, reibonis, rīkles kairinājums, disfonija, elpas trūkums un diskomforta sajūta krūškurvī. Pārējām pētāmām personām ar paaugstinātu jutību galvenokārt bija ar ādu saistīti simptomi, piemēram, nieze un izsitumi, un 6 pētāmās personas ziņoja par klepu. Anafilakses laikā gandrīz uz visa ķermeņa, tostarp kakla, krūškurvja, muguras, vēdera, rokām un kājām, bija difūzi, niezoši nātrenes tipa izsitumi, elpas trūkums un klepus.

Netika gūti pierādījumi par to, ka citokīnu izdalīšanās izraisa paaugstinātas jutības reakcijas un izsitumus. Nozīmīgas izmaiņas citokīnos netika novērotas.

Imūngenitāte

Trīs klīniskos pētījumos visiem pacientiem, kuri saņēma vienreizēju un dubultu obiltoksaksimaba devu, novērtēja obiltoksaksimaba antivielu veidošanos. Astoņām pētāmajām personām (2,5 % (8/320)), kas saņēma vismaz vienu intravenozu obiltoksaksimaba devu, bija pozitīva ārstēšanas radīto terapeitisko antivielu (*treatment-emergent anti-therapeutic antibody* — ATA) atbildes reakcija. Kvantitatīvie titri bija zemi — robežās no 1:20 līdz 1:320. Nebija pierādījumu par farmakokinētikas vai toksicitātes profila izmaiņām pacientiem ar ATA atbildes reakciju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti jānovēro, lai noteiktu, vai nerodas jebkādas nelabvēlīgas ietekmes pazīmes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnserumi un imūnglobulīni, specifiskie imūnglobulīni, ATK kods: J06BB22

Darbības mehānisms

Obiltoksaksimabs ir monoklonāla antivielā, kas saistās ar *B. anthracis* aizsargājošo antigēnu (AA). Obiltoksaksimabs nomāc AA saistīšanos ar tā šūnu receptoriem, novēršot Sibīrijas mēra letālā faktora un tūskas faktora, kas ir toksīna enzīmu sastāvdaļas, kuras izraisa Sibīrijas mēra toksīna patogēno iedarbību, iekļūšanu šūnās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Obiltoksaksimabs saista brīvo AA ar afinitātes stacionārās fāzes disociācijas konstanti (K_d) 0,33 nM. *In vitro* obiltoksaksimabs piesaistās *B. anthracis* Ames, Vollum un Sterne celmu AA. AA epitops, ar kuru obiltoksaksimabs saistās, tiek saglabāts ziņotajos *B. anthracis* celmos.

Šūnu *in vitro* pētījumi ar peļu makrofāgiem liecina, ka obiltoksaksimabs neitralizē letālā toksīna (AA + letālā faktora kombinācija) toksisko ietekmi.

In vivo efektivitātes pētījumos ar Jaunzēlandes baltajiem trušiem un *cynomolgus macaques*, ko inficēja ar *B. anthracis* Ames celma sporām inhalācijas ceļā, pēc ārstēšanas ar obiltoksaksimabu tika konstatēts no devas atkarīgs izdzīvotības rādītāja palielinājums. Pēc saskares ar *B. anthracis* sporām AA koncentrācija Jaunzēlandes balto trušu un *cynomolgus macaques* serumā palielinājās. Pēc ārstēšanas ar obiltoksaksimabu vairumam izdzīvojušo dzīvnieku AA koncentrācija samazinājās. AA koncentrācija placebo grupas dzīvniekiem palielinājās, līdz tie nomira.

Efektivitāte

Tā kā kontrolētus klīniskos pētījumus cilvēkiem ar inhalācijas ceļā iegūtu Sibīrijas mēri nav iespējams veikt vai tas nav ētiski, obiltoksaksimaba iedarbīgums, lietojot to monoterapijā salīdzinājumā ar placebo inhalācijas ceļā iegūta Sibīrijas mēra ārstēšanai, ir pamatots ar efektivitātes pētījumiem ar Jaunzēlandes baltajiem trušiem un *cynomolgus macaques*.

Šajos pētījumos dzīvniekus inficēja ar aptuveni 200xLD₅₀ aerosolveida *B. anthracis* sporām (Ames celms) un pēc tam ārstēja ar obiltoksaksimabu dažādos laika punktos. Inhalācijas ceļā iegūta Sibīrijas mēra ārstēšanas pētījumos dzīvniekiem lietoja zāles pēc tam, kad tiem parādījās sistēmiska Sibīrijas mēra klīniskās pazīmes vai simptomi. Pēc iedarbības profilakses pētījumos dzīvniekus ārstēja pēc *B. anthracis* iedarbības, bet pirms simptomu parādīšanās. *Cynomolgus macaques* ārstēja, kad *B. anthracis* AA rezultāti bija pozitīvi seruma elektrohemiluminiscences (ECL) testā, vidēji aptuveni 40 stundas pēc pakļaušanas *B. anthracis* iedarbībai. Terapeitiskos pētījumos ar Jaunzēlandes baltajiem trušiem dzīvnieki tika ārstēti pēc pozitīva AA ECL testa rezultāta vai nepārejošas ķermeņa temperatūras paaugstināšanās virs sākotnējās, vidēji aptuveni 30 stundas pēc inficēšanas. Izdzīvotību tālāk aprakstītajos pētījumos vērtēja 28 dienas pēc inficēšanas ar *B. anthracis*.

Vienreizējas intravenozas obiltoksaksimaba devas, ko lietoja kā monoterapiju, efektivitāti inhalācijas ceļā iegūta Sibīrijas mēra ārstēšanai novērtēja vienā pētījumā ar Jaunzēlandes baltajiem trušiem un trīs pētījumos ar *cynomolgus macaques* (AP202, AP204 un AP301); visi pētījumi bija ar placebo

kontrolēti, nejaušināti un atbilstoši LLP prasībām. Pētījumi AR033, AP202 un AP301 bija maskēti, un pētījums AP204 bija maskēts grupai.

5. tabula. Izdzīvotības rādītāji monoterapijas efektivitātes pētījumos ar obiltoksaksimabu (16 mg/kg)

		Izdzīvotības proporcija pētījuma beigās (% [izdzīvoja/n])	p-vērtība ²	95 % TI ³	
		Placebo			Obiltoksaksimabs 16 mg/kg
Ārstēšana — Jaunzēlandes baltie truši					
Pētījums AR033 ¹	0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)	
Ārstēšana — <i>Cynomolgus macaques</i>					
Pētījums AP204 ¹	6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)	
Pētījums AP202 ¹	0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)	
Profilakse pēc iedarbības — <i>Cynomolgus macaques</i>					
Pētījums AP301 ⁴	18 h pēc iedarbības	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 h pēc iedarbības	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)
	36 h pēc iedarbības	--	50 % (3/6)	0,0345	(-0,037, 0,882)

TI: ticamības intervāls

¹ Izdzīvotība tika vērtēta 28 dienas pēc inficēšanas ar sporām; visiem randomizētajiem dzīvniekiem, kam pirms ārstēšanas bija pozitīvs bakteriēmijas rezultāts; ārstēšanas uzsākšanu izraisīja nozīmīga ķermeņa temperatūras paaugstināšanās (pētījums AR033) vai pozitīvs rezultāts aizsargājošo antigēnu elektrohemiluminiscences testā (pētījumi AP204 un AP202).

² p-vērtība iegūta vienpusējā *Boschloo* testā (ar *Berger-Boos* gammas modifikāciju = 0,001) salīdzinājumā ar placebo

³ Precīzs 95 % ticamības intervāls izdzīvotības rādītāju starpībai

⁴ Izdzīvotība tika novērtēta 28 dienas pēc inficēšanas ar sporām.

- Apzīmē statistisku būtiskumu 0,025 līmenī

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *NYXTHRACIS* vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās bacilāras infekcijas ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbauda jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjaunina šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Obiltoksaksimaba farmakokinētika ir lineāra devu diapazonā no 4 mg/kg (0,25 reiz mazākā ieteicama deva) līdz 16 mg/kg pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas veselām pētāmām personām. Pēc vienreizējas intravenozas 16 mg/kg obiltoksaksimaba devas ievadīšanas veselām vīriešu un sieviešu

dzimuma pētāmām personām vidējais $C_{\max}$ un $AUC_{\inf}$ attiecīgi bija $400 \pm 91,2$ mkg/ml un 5170 ± 1360 mkg dienā/ml. Obiltoksaksimaba eliminācijas pusperiods bija aptuveni 20 dienas (vidēji).

Izkliede

Vidējais obiltoksaksimaba izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija $79,7 \pm 19,2$ ml/kg un lielāks nekā plazmas tilpums, kas liecina par izklijēti audos.

Biotransformācija

Ar obiltoksaksimabu nav veikti oficiāli metabolisma pētījumi.

Tomēr monoklonālo antivielu izvietojums parasti ietver izklijēti ārpus asinsvadu telpas, iespējams, uzsūcoties audos, un proteāžu katabolismu līdz maziem peptīdiem un aminoskābēm, kas pēc tam tiek iekļautas endogēnajā kopā vai izvadītas.

Eliminācija

Vidējās obiltoksaksimaba klīrensa vērtības bija $3,35 \pm 0,932$ ml/dienā/kg un daudz mazākas nekā glomerulu filtrācijas ātrums, kas liecina par to, ka obiltoksaksimaba klīrenss caur nierēm gandrīz nav noticis.

Īpašas populācijas

Dzimuma, vecuma un rases ietekme

Obiltoksaksimaba farmakokinētiku vērtēja, veicot populācijas farmakokinētikas analīzi, izmantojot seruma paraugus no 370 veselām pētāmām personām, kuras 4 klīniskos pētījumos saņēma vienu intravenozu devu. Pamatojoties uz šo analīzi, dzimumam (sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem), rasei (citu rasu pārstāvjiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem) vai vecumam (gados vecākiem cilvēkiem salīdzinājumā ar jauniem cilvēkiem) nebija nozīmīgas ietekmes uz obiltoksaksimaba farmakokinētiskajiem parametriem. Taču obiltoksaksimaba klīniskajos pētījumos nebija iekļauts pietiekams skaits pētāmo personu, kas bija 65 gadus vecas vai vecākas, lai noteiktu, vai to farmakokinētika atšķiras no jaunāku pētāmo personu farmakokinētikas. No 320 pētāmām personām, kas tika iekļautas obiltoksaksimaba klīniskajos pētījumos, 9,4 % (30/320) bija 65 gadus vecas un vecākas, bet 2 % (6/320) bija 75 gadus vecas un vecākas.

Ar ķermeņa izmēru saistīta ietekme

Klīrenss pie lielas ķermeņa masas (109 kg) bija aptuveni par 38 % lielāks nekā atsaucēs populācijā. Tā rezultātā pēc masai pielāgotas devas lietošanas (16 mg/kg) $AUC_{\inf}$ palielinājās par 12 %, kas nav klīniski nozīmīgs pieaugums.

Pediātriskā populācija

Obiltoksaksimaba farmakokinētika bērniem nav novērtēta. Ieteikumi par devām, kas minēti 2. tabulā (4.2. apakšpunkts) ir iegūti simulācijās, izmantojot populācijas FK pieeju, kas izstrādāta, lai atbilstu novērotajai obiltoksaksimaba iedarbībai pieaugušajiem, lietojot 16 mg/kg devu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumi (baktērijas, iekaisums, asiņošana un dažkārt nekroze) tika konstatēti ar Sibīrijas mēri inficētajos neizdzīvojušajos Jaunzēlandes baltajos trušos un *cynomolgus macaques*, kam intravenozi ievadīja obiltoksaksimabu (≥ 4 mg/kg), vai kontroles laikā, kad tika apstiprināta saslimšana. Mikroskopiskas pārmaiņas neizdzīvojušajos dzīvniekos, kuri saņēma obiltoksaksimabu, bija saistītas ar ekstravaskulāru baktēriju klātbūtni, nevis obiltoksaksimaba ietekmi. Galvas smadzeņu histopatoloģijā netika konstatēta atbildes reakcijas atkarība no devas. Ar ārstēšanu saistītus smadzeņu bojājumus nekonstatēja ar Sibīrijas mēri inficētajiem, izdzīvojušajiem Jaunzēlandes

baltajiem trušiem (28. dienā) vai *cynomolgus macaques* (līdz 56. dienai) attiecīgi pēc vienreizējas obiltoksaksimaba devas līdz 16 mg/kg un līdz 32 mg/kg lietošanas. Pēc ārstēšanas ar obiltoksaksimabu ar Sibīrijas mēri inficētajiem, izdzīvojušajiem *cynomolgus macaques* netika novēroti ar obiltoksaksimabu saistīti neirobiheiviorāli efekti.

Viens embriju un augļu attīstības pētījums tika veikts grūsnēm, veseliem Jaunzēlandes baltajiem trušiem, kuri gestācijas 6., 10., 13. un 17. dienā saņēma 4 intravenozas obiltoksaksimaba devas, kas sasniedza 32 mg/kg (2 reizes lielāka deva par cilvēkam lietoto devu, izsakot kā mg/kg). Netika iegūti pierādījumi par kaitējumu grūsnām mātītēm vai auglim obiltoksaksimaba lietošanas dēļ. Kumulatīvā iedarbība uz Jaunzēlandes baltajiem trušiem (10 000 mkg•dienā/ml) pie nenovērojamās nelabvēlīgās ietekmes līmeņa (NOEL) 32 mg/kg/devā (n = 4 devas), pamatojoties uz AUC₀₋₁₅ dienām, bija aptuveni divas reizes lielāka par tēviņu un mātīšu apvienoto vidējo AUC, lietojot 16 mg/kg klīnisko intravenozo devu. C_{max} vērtības pēc 32 mg/kg devas lietošanas bija 1180 mcg•dienā/ml.

Kancerogenitātes, genotoksicitātes un fertilitātes pētījumi ar obiltoksaksimabu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80 (E433)
Sālsskābe (E507, pH līmeņa pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (E524, pH līmeņa pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

7 gadi

Atšķaidīts šķīdums infūzijas maisā

Pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas istabas temperatūrā (20 °C–25 °C) vai ledusskapī (2 °C–8 °C).

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas / sagatavošanas / atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku.

Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un uzglabāšanas apstākļiem atbildīgs ir lietotājs.

Atšķaidīts šķīdums šļircē infūzijām

Kad ir sagatavots atšķaidīts NYXTHRACIS šķīdums, tas jāizlieto nekavējoties, nevis jāuzglabā. Neizmantojot zāles jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

600 mg/6 ml koncentrāta flakonā (I tipa stikls) ar gumijas aizbāzni un polipropilēna vāciņu ar alumīnija apvalkojumu.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Svarīgi norādījumi par sagatavošanu

- Koncentrāts injekciju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, lai noteiktu, vai tajā nav daļiņu vai krāsas izmaiņu. *NYXTHRACIS* ir dzidrs līdz opalescents, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens/gaiši brūngani dzeltens šķīdums, kurš var saturēt dažas caurspīdīgas līdz baltas proteīna daļiņas (kas tiks atdalītas ar līnijas filtra palīdzību).
- Izmetiet flakonu, ja šķīduma krāsa ir mainījusies vai tas satur svešas daļiņas (skatīt 3. apakšpunktu).
- Nekratiet flakonu.

Sagatavošana un atšķaidīšana infūzijas maisā

1. Aprēķiniet vajadzīgos obiltoksaksimaba miligramus, reizinot ieteicamo mg/kg devu 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu) ar pacienta ķermeņa masu kilogramos.
2. Aprēķiniet devai nepieciešamo obiltoksaksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu mililitros un flakonu skaitu, izdalot aprēķināto devu miligramos (1. darbība) ar koncentrāciju 100 mg/ml. Katrā flakonā ir 6 ml obiltoksaksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
3. Izvēlieties piemērota izmēra infūzijas maisu ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Izvadiet tādu šķīduma daudzumu no infūzijas maisa, kas vienāds ar 2. darbībā aprēķināto obiltoksaksimaba daudzumu mililitros. Izmetiet šķīdumu, kas tika izvadīts no infūzijas maisa.
4. Izvadiet vajadzīgo obiltoksaksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu (aprēķināts 2. darbībā) no *NYXTHRACIS* flakona(-iem). Izmetiet jebkādu neizlietoto zāļu daļu, kas atlikusi *NYXTHRACIS* flakonā(-os).
5. Pārnēsiet vajadzīgo obiltoksaksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu uz izvēlēto infūzijas maisu.
6. Viegli apvēršiet infūzijas maisu, lai sajauktu šķīdumu. Nekratiet.
7. Infūzija jāievada vairāk nekā 90 minūšu laikā ar ātrumu, kas aprakstīts 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu), izmantojot 0,22 mikronu līnijas filtru.
8. Sagatavotais šķīdums ir stabils 8 stundas, ja to uzglabā istabas temperatūrā 20 °C līdz 25 °C, vai 8 stundas, ja to uzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

Sagatavošana un atšķaidīšana šļircē infūzijām

1. Aprēķiniet vajadzīgos obiltoksaksimaba miligramus, reizinot ieteicamo mg/kg devu 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu) ar pacienta masu kilogramos.
2. Aprēķiniet devai nepieciešamo obiltoksaksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai tilpumu mililitros un flakonu skaitu, izdalot aprēķināto devu miligramos (1. darbība) ar koncentrāciju 100 mg/ml. Katrā flakonā ir 6 ml *NYXTHRACIS* koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.
3. Izvēlieties šļirci, kuras izmērs ir piemērots kopējam ievadāmās infūzijas tilpumam.

4. Izmantojot izvēlēto šļirci un 0,22 mikronu līnijas filtru, ievelciet vajadzīgo obiltoksaksimaba koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai daudzumu (aprēķināts 2. darbībā). Izmetiet jebkādu neizlietoto zāļu daļu, kas atlikusi *NYXTHRACIS* flakonā(-os).
5. Lai pagatavotu 2. tabulā norādīto kopējo infūzijas apjomu, ievelciet atbilstošu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām daudzumu.
6. Uzmanīgi sajauciet šķīdumu. Nekratiet.
7. Pēc obiltoksaksimaba atšķaidītā šķīduma pagatavošanas to nekavējoties ievadiet. Neuzglabājiēt šķīdumu šļircē. Neizlietotās zāles izmetiet.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1485/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 18. novembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu> < un {Dalībvalsts Aģentūras nosaukums (saite)} tīmekļa vietnē>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucies datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašmekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu obiltoksaksimaba farmakokinētikas metodi (GCL-160) cilvēka serumā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz testa validācijas rezultāti attiecībā uz tālāk norādītajiem aspektiem, pirms izmantot testu paraugu analīzei klīniskajā pētījumā AH501: PA (63 un 83), EF, LF un ADA interference, kā arī testa veikspēja hemolītiskajā un lipēmiskajā serumā. Paralēlisms jāveic ar paraugiem, kas iegūti plānotā atklātā lauka pētījumā AH501. Lai novērtētu klīnisko atbildes reakciju, drošumu un panesamību, tostarp slimības gaitu un izdzīvotības rādītājus pētāmām personām ar aizdomām par inhalācijas ceļā iegūtu Sibīrijas mēri vai iespējamu vai apstiprinātu inhalācijas ceļā iegūtu Sibīrijas mēri, kas ārstētas ar obiltoksaksimabu, saskaņā ar apstiprināto protokolu reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic pētījums un jāiesniedz galīgā ziņojuma rezultāti par 4. fāzes atklātu lauka pētījumu AH501 pēc Sibīrijas mēra uzliesmojuma valstīs, kurās obiltoksaksimabs ir reģistrēts un pieejams.	Jāiesniedz kopā ar pētījuma AH501 galīgo klīnisko ziņojumu Iesniedzamie gada ziņojumi Galīgais ziņojums tiks iesniegts ne vēlāk kā 12 mēnešus pēc pēdējās obiltoksaksimaba ievadīšanas vai pēdējo datu apkopošanas retrospektīvās datu vākšanas gadījumā

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NYXTHRACIS 100 mg/ml sterils koncentrāts
obiltoxaximab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml: 100 mg obiltoksaksimaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, sorbīts, E433, sāļsskābe, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
600 mg/6 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. i.v. pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Nekratiet.

Jāiekļauj QR kods + www.obiltoxaximab-sfl.eu

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pазsargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1485/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

NYXTHRACIS 100 mg/ml sterils koncentrāts
obiltoxaximab
i.v. pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

600 mg/6 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

NYXTHRACIS 100 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai obiltoksaximab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *NYXTHRACIS* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *NYXTHRACIS* lietošanas
3. Kā lietot *NYXTHRACIS*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *NYXTHRACIS*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *NYXTHRACIS* un kādam nolūkam tās lieto

NYXTHRACIS satur aktīvo vielu obiltoksaksimabu. Obiltoksaksimabs ir monoklonāla antivielā, proteīna veids, kas piesaistās pie baktērijas, kura izraisa Sibīrijas mēri, un inaktivē tās izstrādātos toksīnus.

NYXTHRACIS lieto kopā ar antibiotikām, lai ārstētu pieaugušos un bērnus, kuriem baktērijas ieelpošanas rezultātā ir Sibīrijas mēris (inhalācijas ceļā iegūts Sibīrijas mēris).

NYXTHRACIS var lietot arī tad, ja Jums varētu būt bijusi saskare ar Sibīrijas mēra baktērijām vai sporām, bet nav slimības simptomu, un ja nav pieejama vai piemērota cita ārstēšana.

2. Kas Jums jāzina pirms *NYXTHRACIS* lietošanas

Nelietojiet *NYXTHRACIS* šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret obiltoksaksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *NYXTHRACIS* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesamība (IFN), kas ir reti sastopama ģenētiska slimība, vai ja Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus pārtikas produktus vai dzērienus, jo tas izraisa nelabumu vai vemšanu vai rada tādas nepatīkamas sekas kā vēdera pūšanos, kuņģa krampjus vai caureju.

Alerģiskas reakcijas, kas var rasties pēc ārstēšanas ar *NYXTHRACIS*, dažkārt var būt smagas. Pirms *NYXTHRACIS* lietošanas Jums var dot antihistamīna līdzekli, lai mazinātu alerģisku reakciju risku.

Citas zāles un *NYXTHRACIS*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Jums var dot antibiotikas (piemēram, ciprofloksacīnu), lai palīdzētu ārstēt inhalācijas ceļā iegūtu Sibīrijas mēri.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav zināms, vai *NYXTHRACIS* var kaitēt jūsu nedzimušajam bērnam.

Nav zināms, vai *NYXTHRACIS* izdalās mātes pienā. Jūs un Jūsu ārsts izlemsiet, vai drīkstat barot bērnu ar krūti pēc *NYXTHRACIS* lietošanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

NYXTHRACIS var izraisīt tādas blakusparādības kā galvassāpes, reibonis, nogurums un vemšana. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

***NYXTHRACIS* satur sorbītu (E420)**

Sorbīts ir fruktozes (cukura veids) avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesamība (IFN), Jūsu ārsts var izlemt, ka Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacienti ar IFN organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemat šīs zāles, Jums ir jāpastāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir IFN vai ja Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus pārtikas produktus vai dzērienus, jo tas izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

***NYXTHRACIS* satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā *NYXTHRACIS* 6 ml flakonā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot *NYXTHRACIS*

NYXTHRACIS Jums dos ārsts vai medmāsa. Jūsu ārsts vai medmāsa aprēķinās devu, pamatojoties uz Jūsu (vai Jūsu bērna) ķermeņa masu.

Jūsu ārsts, medmāsa vai farmaceits sagatavos zāles infūzijai.

NYXTHRACIS šķīdumu ievadīs vēnā, parasti Jūsu rokā, 90 minūšu ilgas infūzijas vai ilgākas (ar pilieniem) laikā. *NYXTHRACIS* lietošanas laikā, kā arī vismaz vienu stundu pēc infūzijas Jūs uzraudzīs.

Pirms *NYXTHRACIS* lietošanas Jūs parasti saņemsiet zāles alerģisku reakciju novēršanai vai mazināšanai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai personai, kura ievada infūziju, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Nieze, izsitumi, elpas trūkums vai sēkšana — tās var būt alerģiskas reakcijas (paaugstinātas jutības) pazīmes.

Citas *NYXTHRACIS* blakusparādības:

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes
- Klepus
- Sāpes infūzijas vietā
- Nieze, izsitumi, tostarp niezoši, piepacelti izsitumi (nātrene)

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Alerģiskas reakcijas
- Reibonis
- Nejutīgums
- Redzes jutība pret gaismu (fotofobija)
- Nepatīkama sajūta ausī
- Rīkles kairinājums
- Balss aizsmakums
- Sīnusu nosprostojumi
- Elpas trūkums
- Sāpes lūpās
- Ekzēma, ādas lobīšanās
- Muskuļu raustīšanās, muskuļu spazmas
- Nogurums
- Drebuļi (saaukstēšanās sajūta)
- Diskomforta sajūta krūškurvī
- Vispārējas sāpes un sāpes, kas skar ekstremitātes, krūškurvi, žokli, muskuļus, saites, cīpslas vai kaulus
- Pietūkums infūzijas vietā, sāpes vai flebīts (iekaļšusas vēnas)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NYXTHRACIS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējumā pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas infūzijas maisā ķīmiskā, fizikālā un mikrobioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 8 stundas istabas temperatūrā (20 °C–25 °C) vai ledusskapī (2 °C–8 °C).

Pēc NYXTHRACIS atšķaidīšanas infūzijas šļircē zāles jāievada nekavējoties, nevis jāuzglabā. Neizmantotās zāles jāizmet.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *NYXTHRACIS* satur

- Aktīvā viela ir obiltoksaksimabs. Katrs ml koncentrāta satur 100 mg obiltoksaksimaba. Viens 6 ml flakons satur 600 mg obiltoksaksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, sorbīts (E420), polisorbāts 80 (E433), sāļsskābe (E507) un nātrijs hidroksīds (E524). Skatīt arī 2. sadaļu “*NYXTHRACIS* satur sorbītu”.

NYXTHRACIS ārējais izskats un iepakojums

NYXTHRACIS ir dzidrs līdz opalescents, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens/gaiši brūngani dzeltens koncentrāts šķīduma pagatavošanai.

NYXTHRACIS ir pieejams iepakojumā, kurā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Papildu informācija: www.obiltoxaximab-sfl.eu Jāiekļauj QR kods