

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

NYXTHRACIS 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 100 mg obiltoksaksimaba.
Ena 6-mililitrska viala vsebuje 600 mg obiltoksaksimaba.

Obiltoksaksimab je proizveden v mielomskih celicah glodavcev GS-NS0 s pomočjo tehnologije rekombinantne DNK.

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml koncentrata vsebuje 36 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilen koncentrat)

NYXTHRACIS je bistra do opalescentna, brezbarvna ali blede rumena do blede rjavo-rumena raztopina in lahko vsebuje nekaj beljakovinskih delcev prozorne do bele barve (ki bodo odstranjeni z linijskim filtriranjem), s pH 5,5 in osmolarnostjo 277–308 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NYXTHRACIS je v kombinaciji z ustreznimi protibakterijskimi zdravili pri vseh starostnih skupinah indicirano za zdravljenje inhalacijskega vraničnega prisada, ki ga povzroča bakterija *Bacillus anthracis* (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo NYXTHRACIS je pri vseh starostnih skupinah indicirano za profilakso po izpostavljenosti inhalacijskemu vraničnemu prisadu, če druga zdravljenja niso ustrezna ali niso na voljo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo NYXTHRACIS je treba dati takoj, ko je klinično indicirano.

Vedno morata biti takoj na voljo ustrezno zdravljenje in nadzor v primeru, da po dajanju zdravila NYXTHRACIS pride do anafilaktičnega dogodka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila NYXTHRACIS pri odraslih bolnikih, ki tehtajo vsaj 40 kg, je ena intravenska infuzija 16 mg/kg telesne mase. Priporočeni odmerek zdravila NYXTHRACIS pri odraslih bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg, je ena intravenska infuzija 24 mg/kg telesne mase.

Pred dajanjem zdravila NYXTHRACIS je priporočljiva premedikacija z antihistaminikom (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Za prilagajanje odmerka pri reakcijah, povezanih z infuzijo, glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočene prilagoditve odmerka obiltoksaksimaba pri reakcijah, povezanih z infuzijo

Resnost reakcij, povezanih z infuzijo	Prilagajanje odmerka
Reakcija, povezana z infuzijo, stopnje 1–3	Infuzijo obiltoksaksimaba je treba prekiniti in uvesti podporno zdravljenje. Ob prvem pojavu piskajočega dihanja, bronhospazma ali generalizirane urtikarije stopnje 3 je treba dajanje obiltoksaksimaba trajno prekiniti. Pri ponavljajočem se piskajočem dihanju ali urtikariji stopnje 2 ali pri ponovitvi katerega koli simptoma stopnje 3 je treba dajanje obiltoksaksimaba trajno prekiniti. Ko simptomi popolnoma izzvenijo, je sicer infuzijo mogoče ponovno uvesti, njena hitrost pa mora znašati 50 % hitrosti, dosežene pred prekinitvijo. Če simptomov, povezanih z infuzijo, ni, je hitrost infuzije opisana v preglednici 3. Dati je treba premedikacijo.
Reakcija, povezana z infuzijo, stopnje 4	Infuzijo obiltoksaksimaba je treba takoj ustaviti. Uvesti je treba podporno zdravljenje. Dajanje obiltoksaksimaba je treba trajno prekiniti.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike temelji na telesni masi, kot je prikazano v spodnji preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočeni pediatrični odmerek obiltoksaksimaba (odmerjanje glede na maso)

Telesna masa (v kg)	Odmerek [mg/kg telesne mase]
> 40	16
> 15 do 40	24
15 ali manj	32

Način uporabe

Obiltoksaksimab se mora dajati v obliki intravenske infuzije v trajanju 90 minut.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Viale ne smete pretresati. Obiltoksaksimab je treba pred dajanjem v obliki intravenske infuzije razredčiti v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje (glejte poglavje 6.6).

Intravensko infuzijo razredčenega obiltoksaksimaba je treba 90 minut infundirati s hitrostjo, opisano v preglednici 3, pri tem pa uporabiti infuzijsko vrečko ali brizgo za infuzijo in 0,22-mikronski linijski filter.

Pri bolnikih je treba ves čas infundiranja in vsaj eno uro po njem skrbno spremljati znake preobčutljivosti (glejte poglavje 4.4). Reakcije, povezane z infuzijo, je treba obravnavati, kot je opisano v preglednici 1.

Linijo je ob koncu intravenske infuzije treba izpirati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Preglednica 3: Odmerek obiltoksaksimaba, skupna količina infuzije in hitrost infuzije glede na telesno maso

Telesna masa (v kg) (odmerjanje glede na telesno maso)	Skupna količina infuzije (ml) (infuzijska vrečka ali brizga)*	Hitrost infundiranja (ml/h)
> 40 kg ali odrasla oseba (16 mg/kg telesne mase)		
> 40	250	167
> 15 kg do 40 kg (24 mg/kg telesne mase)		
31 do 40	250	167
16 do 30	100	67
15 kg ali manj (32 mg/kg telesne mase)		
11 do 15	100	67
5 do 10	50	33,3
3,1 do 4,9	25	17
2,1 do 3	20	13,3
1,1 do 2	15	10
1 ali manj	7	4,7

* Navodila za razredčitev zdravila in uporabo infuzijske vrečke ali brizge pred dajanjem poiščite v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije, povezane z infuzijo, preobčutljivost in anafilaksija

Med kliničnimi preskušnji z obiltoksaksimabom so pri zdravih preiskovancih pogosto opazili reakcije, povezane z občutljivostjo/preobčutljivostne reakcije. Zaradi tveganja resnih reakcij ali anafilaksije, mora obiltoksaksimab v nadzorovanih okoljih dajati osebje, ki je usposobljeno in opremljeno za obravnavo anafilaksije. Bolnike je treba ves čas infundiranja in vsaj eno uro po njem skrbno spremljati.

Ker so bila klinična preskušanja opravljena pri zdravih prostovoljcih, je bilo infundiranje obiltoksaksimaba ob pojavu kakršne koli reakcije ustavljeno. Na podlagi izkušenj z drugimi monoklonskimi protitelesi, ki se uporabljajo pri zdravljenju resnih zdravstvenih stanj, je infundiranje v splošnem mogoče dokončati, če je ustrezno vodeno. Reakcije, povezane z infuzijo, je treba obravnavati, kot je opisano v preglednici 1.

Pred dajanjem obiltoksaksimaba je priporočena premedikacija z antihistaminikom, npr. difenhidraminom (glejte poglavje 4.2). V kliničnih preskušanjih, ki so jih izvedli z obiltoksaksimabom, je bil 30 minut pred zdravljenjem z obiltoksaksimabom dan difenhidramin. Premedikacija z antihistaminikom ne preprečuje anafilaksije, pojav simptomov preobčutljivosti pa je zaradi nje lahko prikrit ali zakasnen.

Meningitis, ki se pojavi kot zaplet pri vraničnem prisadu

Obiltoksaksimab ne prehaja krvno-možganske pregrade in ne preprečuje ali zdravi meningitisa, ki se pojavi kot zaplet pri vraničnem prisadu.

Pediatrična populacija

V pediatrični populaciji ni študij o varnosti ali farmakokinetiki obiltoksaksimaba (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje pri laboratorijskih preiskavah

Izpostavljenost zdravilu NYXTHRACIS lahko vpliva na serološke teste za vranični prisad.

Sorbitol

En ml zdravila NYXTHRACIS vsebuje 36 mg sorbitola (glejte poglavji 2 in 6.1). Zdravila, ki vsebujejo sorbitol, aplicirana intravensko osebam z dedno intoleranco za fruktozo, so lahko smrtno nevarna. Obiltoksaksimab se pri osebah z dedno intoleranco za fruktozo ne sme uporabljati, razen če je klinična potreba zelo velika in na voljo ni nobenih drugih možnosti. Pred dajanjem tega zdravila je treba pri vsakem bolniku pridobiti podrobno anamnezo glede simptomov dedne intolerance za fruktozo.

Tveganju so zlasti izpostavljeni dojenčki in malčki (stari manj kot 2 leti), saj pri njih dedna intoleranca za fruktozo morda še ni diagnosticirana.

Natrij

En ml zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na posamezno 6-mililitrsko vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ciprofloksacin

V študiji medsebojnega delovanja je bil 40 preiskovancem dan enkratni odmerek obiltoksaksimaba samostojno ali skupaj s ciprofloksacinom. Dvajset preiskovancev je 9 dni prejelo samostojni odmerek obiltoksaksimaba, drugih dvajset pa je v tem času prejelo obiltoksaksimab skupaj s ciprofloksacinom. Farmakokinetika obiltoksaksimaba se zaradi dajanja intravenske infuzije 16 mg/kg obiltoksaksimaba pred intravensko infuzijo ciprofloksacina ali peroralnega jemanja tablete ciprofloksacina dvakrat na dan ni spremenila. Prav tako se zaradi obiltoksaksimaba ni spremenila farmakokinetika peroralno ali intravensko danega ciprofloksacina.

Drugi študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ker je obiltoksaksimab monoklonsko protitelo, je tveganje za medsebojno delovanje nizko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi obiltoksaksimaba pri nosečnicah ni podatkov, vendar je znano, da humani IgG prehaja skozi placentno pregrado.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).
Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila NYXTHRACIS bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se obiltoksaksimab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani IgG v prvih nekaj dneh po porodu izloča v materino mleko, njegova koncentracija pa kmalu zatem upade na nizko. Zato v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti tveganja za dojene dojenčke. Po tem obdobju je mogoče razmišljati o uporabi obiltoksaksimaba med dojenjem, vendar le, če je to klinično potrebno.

Plodnost

Študije vpliva obiltoksaksimaba na plodnost niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker se po dajanju zdravila NYXTHRACIS lahko pojavijo glavobol, omotica, utrujenost in bruhanje, lahko obiltoksaksimab v manjši meri vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost obiltoksaksimaba so preučevali le pri zdravih odraslih preiskovancih.

Varnost obiltoksaksimaba so ocenjevali pri 320 zdravih oseb (starih od 18 do 79 let), ki so bili v treh kliničnih študijah zdravljeni z enim ali dvema intravenskima odmerkoma 16 mg/kg.

Skupaj je 250 oseb od 320 prejelo enkratni odmerek obiltoksaksimaba 16 mg/kg. Pri 9 % (22/250) teh oseb so se pojavile preobčutljivostne reakcije (vključno z izpuščajem), med njimi en primer anafilaksije, do katere je prišlo med infundiranjem. Zaradi preobčutljivosti ali anafilaksije je bilo infundiranje ustavljeno pri 3 % (8/250) oseb.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili glavobol (4 %, 9/250), pruritus (4 %, 9/250) in urtikarija (2 %, 6/250).

V prvih treh urah po začetku infundiranja so bili najpogosteje opaženi neželeni učinki pruritus (n = 7; 2,8 %), urtikarija (n = 6; 2,4 %), glavobol (n = 4; 1,6 %), izpuščaj (n = 3; 1,2 %), kašelj (n = 3; 1,2 %), omotica (n = 3; 1,2 %) (vključuje omotico in posturalno omotico).

V prvih treh urah po infundiranju so se pojavili naslednji resni neželeni učinki: urtikarija (n = 1, 0,4 %), pruritus (n = 1, 0,4 %) in bolečine v križu (n = 1, 0,4 %).

Najpogosteje opaženi neželeni učinek v času od 3 do 24 ur od začetka infundiranja je bil glavobol (n = 3; 1,2 %).

Preglednica z neželenimi učinki

V preglednici 4 so navedeni neželeni učinki, opaženi glede na organske sisteme in pogostost pri obiltoksaksimabu pri 250 zdravih preiskovancih, ki so prejemale enkratni intravenski odmerek obiltoksaksimaba 16 mg/kg.

Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem sistemu: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravih odraslih preiskovancih

Organski sistemi po MedDRA	Pogosti	Občasni
Bolezni imunskega sistema		anafilaktična reakcija preobčutljivost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica posturalna omotica hipestezija
Očesne bolezni		fotofobija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		neprijeten občutek v ušesu
Žilne bolezni		flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	draženje v grlu hripavost zamašenost obnosnih votlin dispneja
Bolezni prebavil		boleče ustnice
Bolezni kože in podkožja	pruritus, urtikarija, izpuščaj	alergijski dermatitis generalizirani izpuščaj luščenje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v udu mišični krč trzanje mišic bolečina v čeljusti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu infundiranja	bolečina neprijeten občutek v prsnem košu mrzlica utrujenost otekanje na mestu infundiranja nekardialna bolečina v prsnem košu občutljivost bolečina na mestu punkcije žile

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost in anafilaksija

Med neželenimi učinki, o katerih so poročali pri osmih preiskovancih, pri katerih je bilo infundiranje obiltoksaksimaba prekinjeno zaradi možne preobčutljivosti, so bili urtikarija, izpuščaj, kašelj, pruritus, omotica, draženje v grlu, hripavost, dispneja in neprijeten občutek v prsnem košu. Pri preostalih preiskovancih s preobčutljivostjo so bili v glavnem prisotni simptomi, povezani s kožo, kot sta pruritus in izpuščaj, šest preiskovancev pa je poročalo o kašlju. Za anafilaktični dogodek so bili značilni razpršeni urtikarni izpuščaj po skoraj celotnem telesu, vključno z vratom, prsnim košem, hrbtom, trebuhom, rokami in nogami, dispneja in kašelj.

Ni bilo dokazov, da bi preobčutljivostne reakcije in izpuščaje sprožilo sproščanje citokinov; pri citokinih niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb.

Imunogenost

Pri vseh preiskovancih, ki so v treh študijah prejeli enkratne in dvojne odmerke obiltoksaksimaba, je bil ocenjen razvoj protiteles proti obiltoksaksimabu. Osem preiskovancev (2,5 % (8/320)), ki je prejelo vsaj en intravenski odmerek obiltoksaksimaba, je bilo pozitivnih na odziv antiterapevtskih protiteles (anti-therapeutic antibody (ATA)), ki se je pojavil pri zdravljenju. Kvantitativni titri so bili nizki; njihove vrednosti so znašale od 1 : 20 do 1 : 320. Pri preiskovancih z odzivom ATA ni bilo dokazov o spremembah pri farmakokinetiki ali profilu toksičnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju je treba pri bolnikih spremljati kakršne koli znake ali simptome neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serum in imunoglobulini, specifični imunoglobulini, koda ATC: J06BB22

Mehanizem delovanja

Obiltoksaksimab je monoklonsko protitelo, ki veže zaščitni antigen bakterije *B. anthracis*. Obiltoksaksimab zavira vezavo zaščitnega antigena na njegove celične receptorje, kar preprečuje vstop letalnega faktorja in faktorja edema vraničnega prisada, encimskih komponent toksinov, ki povzročajo patogene učinke toksina vraničnega prisada.

Farmakodinamični učinki

Obiltoksaksimab veže prosti zaščitni antigen z afiniteto ravnotežnostne disociacijske konstante (K_d) 0,33 nM.

In vitro se obiltoksaksimab veže na zaščitni antigen sevov Ames, Vollum, in Sterne bakterije *B. anthracis*. Epitop na zaščitnem antigenu, na katerega se veže obiltoksaksimab, je pri poročanih sevih bakterije *B. anthracis* ohranjen.

Študije *in vitro* s testom na celični osnovi z uporabo makrofagov glodavcev kažejo, da obiltoksaksimab nevtralizira toksične učinke letalnega toksina, kombinacije zaščitnega antigena in letalnega faktorja.

V študijah učinkovitosti *in vivo* pri belih novozelandskih kuncih in javanskih makakih, ki so bili prek dihal obremenjeni s sporami seva Ames bakterije *B. anthracis*, so po zdravljenju z obiltoksaksimabom dokazali povečanje preživetja, ki je bilo odvisno od odmerka. Zaradi izpostavljenosti sporam bakterije *B. anthracis* je v serumu belih novozelandskih kunccev in javanskih makakov prišlo do povečanih koncentracij zaščitnega antigena. Po zdravljenju z obiltoksaksimabom so koncentracije zaščitnega antigena pri večini preživelih živali upadle. Koncentracije zaščitnega antigena pri živalih, ki so prejemale placebo, so se povečevale do njihove smrti.

Učinkovitost

Ker izvedba kontroliranih kliničnih preiskav z inhalacijskim vraničnim prisadom pri ljudeh ni izvedljiva in etična, učinkovitost obiltoksaksimaba, danega v obliki monoterapije v primerjavi s placebo, za zdravljenje inhalacijskega vraničnega prisada, temelji na študijah učinkovitosti pri belih novozelandskih kuncih in javanskih makakih.

Pri teh študijah so živali obremenili z aerosoliziranimi sporami bakterije *B. anthracis* (sevom Ames) pri približno 200 x LD₅₀ in jih nato v različnih časovnih trenutkih zdravili z obiltoksaksimabom. Pri študijah zdravljenja inhalacijskega vraničnega prisada so živali prejemale zdravljenje po tem, ko so se pri njih pojavili klinični znaki ali simptomi sistemskega vraničnega prisada. V študijah profilakse po izpostavljenosti so živali zdravili po izpostavljenosti bakteriji *B. anthracis*, vendar pred razvojem simptomov. Javanski makaki so bili zdravljeni v trenutku, ko je bil test serumske elektrokemiluminescence (EKL) za zaščitni antigen bakterije *B. anthracis* pozitiven, povprečno

približno 40 ur po obremenitvi z bakterijo *B. anthracis*. V študijah, izvedenih pri belih novozelandskih kuncih, so bile živali zdravljene po pozitivnem testu EKL za zaščitni antigen ali dolgotrajno povišani telesni temperaturi nad izhodiščno vrednostjo, povprečno približno 30 ur po obremenitvi. V spodaj opisanih študijah je bilo 28 dni po obremenitvi z bakterijo *B. anthracis* ocenjeno preživetje.

Učinkovitost enkratnega intravenskega odmerka obiltoksaksimaba kot monoterapije za zdravljenje inhalacijskega vraničnega prisada so ocenili v eni študiji z belimi novozelandskimi kunci in treh študijah z javanskimi makaki (AP202, AP204 in AP301); vse študije so bile nadzorovane s placebom, randomizirane in skladne z dobro laboratorijsko prakso. Študije AR033, AP202 in AP301 so bile slepe; študija AP204 je bila slepa za skupino.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Preglednica 5: Stopnje preživetja v študijah učinkovitosti monoterapije z obiltoksaksimabom (16 mg/kg)

		Delež preživelih ob koncu študije (% (preživelih/n))		p-vrednost ²	95 % IZ ³
		Placebo	Obiltoksaksimab 16 mg/kg		
Zdravljenje – beli novozelandski kunci					
Študija AR033 ¹		0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)
Zdravljenje –javanski makaki					
Študija AP204 ¹		6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)
Študija AP202 ¹		0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)
Profilaksa po izpostavljenosti – javanski makaki					
Študija AP301 ⁴	18 ur po izpostavljenosti	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 ur po izpostavljenosti	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)
	36 ur po izpostavljenosti	--	50 % (3/6)	0,0345	(–0,037, 0,882)

IZ: interval zaupanja

¹ Preživetje, ocenjeno 28 dni po obremenitvi s sporami, vse randomizirane živali pred zdravljenjem pozitivne na bakteriemijo, zdravljenje sproženo z znatno povišano telesno temperaturo (študija AR033) ali s pozitivnim rezultatom testa elektrokemiluminiscence zaščitnega antigena (študiji AP204 in AP202).

² P-vrednost izhaja iz enostranskega Boschlooovega testa (z Berger-Boosovo modifikacijo vrednosti gama = 0,001) v primerjavi s placebom.

³ Točen 95-odstotni interval zaupanja pri razliki v stopnjah preživetja.

⁴ Preživetje, ocenjeno 28 dni po obremenitvi s sporami,
 • označuje statistično pomembnost pri ravni 0,025.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom NYXTHRACIS za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju bacilarne okužbe (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dajanju enkratnega intravenskega odmerka zdravim preiskovancem v razponu odmerkov od 4 mg/kg (0,25-krat nižje od najnižjega priporočenega odmerka) do 16 mg/kg je farmakokinetika

obiltoksaksimaba linearna. Po dajanju enkratnega intravenskega odmerka obiltoksaksimaba 16 mg/kg zdravim preiskovancem in preiskovankam sta srednji vrednosti C_{max} in AUC_{inf} znašali $400 \pm 91,2$ mcg/ml oziroma 5170 ± 1360 mcg·dan/ml. Razpolovni čas obiltoksaksimaba je znašal približno 20 dni (srednja vrednost).

Porazdelitev

Srednja vrednost volumna porazdelitve obiltoksaksimaba v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala $79,7 \pm 19,2$ ml/kg in je bila večja od volumna plazme, kar kaže na določeno porazdelitev v tkivu.

Biotransformacija

Pri obiltoksaksimabu niso izvedli nobenih uradnih študij presnove.

Vendar je za monoklonska protitelesa v splošnem značilna porazdelitev zunaj žilnega prostora z možnostjo prehajanja v tkiva ter katabolično razgradnjo s proteazami na majhne peptide in aminokisline, ki so nato vključeni v endogeni bazen ali izločeni.

Izločanje

Srednje vrednosti očistka obiltoksaksimaba so znašale $3,35 \pm 0,932$ ml/d/kg in so bile precej nižje od hitrosti glomerulne filtracije, kar kaže, da ledvičnega očistka obiltoksaksimaba skoraj ni.

Posebne populacije

Vpliv spola, starosti in rase

Farmakokinetika obiltoksaksimaba je bila ocenjena s farmakokinetično analizo populacije z vzorci seruma 370 zdravih preiskovancev, ki so v 4 kliničnih preskušanjih prejeli enkratno intravensko odmerko. Na podlagi te analize ni bilo pomembnih vplivov spola (ženskega v primerjavi z moškim), rase (nebele v primerjavi z belo) ali starosti (starejših v primerjavi z mlajšimi) na farmakokinetične parametre za obiltoksaksimab. Vendar klinične študije obiltoksaksimaba niso vključevale zadostnega števila preiskovancev, starih 65 let in več, da bi določili, ali je farmakokinetika pri njih drugačna kot pri mlajših preiskovancih. Od 320 preiskovancev v kliničnih študijah obiltoksaksimaba jih je bilo 9,4 % (30/320) starih 65 let in več, 2 % (6/320) pa 75 let in več.

Učinki, povezani s telesno velikostjo

Očistek pri visoki telesni masi (109 kg) je bil približno 38 % višji od očistka pri referenčni populaciji. Z upoštevanjem odmerjanja glede na telesno maso (16 mg/kg) to pomeni povečanje vrednosti AUC_{inf} za 12 %, kar klinično nima pomena.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika obiltoksaksimaba pri otrocih ni bila ocenjena. Priporočila za odmerjanje v preglednici 2 (poglavje 4.2) so izpeljana iz simulacij, pri katerih je uporabljen pristop populacijske farmakokinetike, zasnovan tako, da ustreza opazovani izpostavljenosti odraslega obiltoksaksimabu pri odmerku 16 mg/kg.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri belih novozelandskih kuncih in javanskih makakih, ki so bili okuženi z vraničnim prisadom in niso preživeli in so obiltoksaksimab ali placebo prejeli intravensko (≥ 4 mg/kg), so v času potrditve bolezni opazili lezije v osrednjem živčevju (bakterije, vnetje, krvavitev in občasno nekroza). Mikroskopske spremembe pri živalih, ki niso preživele in so prejemale obiltoksaksimab, so nastale zaradi ekstravaskularnih bakterij in ne zaradi učinka obiltoksaksimaba. Odkrili niso nobenega razmerja med z odmerkom povezanim odzivom in histopatologijo možganov. Pri preživelih, z vraničnim prisadom okuženih belih novozelandskih kuncih (28. dne) ali preživelih, z vraničnim prisadom okuženih

javanskih makakih (do 56. dne) po enkratnem dajanju obiltoksaksimaba v odmerkih do 16 mg/kg oziroma do 32 mg/kg/odmerek niso odkrili nobenih možganskih lezij, povezanih z zdravljenjem. Pri preživelih javanskih makakih, okuženih z vraničnim prisadom, po zdravljenju z obiltoksaksimabom niso odkrili nobenih nevrovedenjskih učinkov, povezanih z obiltoksaksimabom.

Pri brejih, zdravih samicah belih novozelandskih kuncev, ki so 6., 10., 13. in 17. dan gestacije prejele 4 intravenske odmerke obiltoksaksimaba do 32 mg/kg (na podlagi mg/kg je odmerek znašal toliko, kot dvakratni odmerek pri človeku), je bila izvedena ena študija embriofetalnega razvoja. Opazili niso nobenih škodljivih posledic zaradi obiltoksaksimaba za brejo samico ali fetuse. Kumulativna izpostavljenost pri belih novozelandskih kuncih (10.000 mcg•dan/ml) pri vrednosti NOAEL 32 mg/kg/odmerek (n = 4 odmerke) na podlagi AUC₀₋₁₅ dni, je bila enaka približno dvakratni kombinirani srednji vrednosti AUC pri samcih in samicah pri kliničnem intravenskem odmerku 16 mg/kg. Vrednosti C_{max} po 32 mg/kg/odmerek so znašale 1180 mcg•dan/ml.

Študije karcinogenosti, genotoksičnosti in vpliva na plodnost pri obiltoksaksimabu niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
sorbitol (E420)
polisorbat 80 (E433)
klorovodikova kislina (E507, za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (E524, za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

7 let

Razredčena raztopina v infuzijski vrečki

Po razredčitvi v infuzijski vrečki je bila 8 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C) ali v hladilniku (2–8 °C) dokazana kemična, fizikalna in mikrobna stabilnost pri uporabi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način odpiranja/rekonstitucije/redčenja tak, da je tveganje za mikrobiološko kontaminacijo preprečeno.

Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

Razredčena raztopina v brizgi za infundiranje

Ko je razredčena raztopina zdravila NYXTHRACIS pripravljena, jo je treba takoj dati in je ne shranjevati. Morebitno neporabljeno zdravilo zavrzite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C–8 °C).
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

600 mg/6 ml koncentrata v viali (steklo tipa I) z gumijasto zaporko in polipropilenskim pokrovčkom z aluminijastim tesnilom.

Pakiranje vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pomembna navodila za pripravo

- Pri koncentratu za raztopino za injiciranje je treba pred uporabo vedno vizualno preveriti, ali vsebuje delce in ali se je spremenila barva. NYXTHRACIS je bistra do opalescentna, brezbarvna ali blede rumena do blede rjavo-rumena raztopina in lahko vsebuje nekaj beljakovinskih delcev prozorne do bele barve (odstranjeni bodo z linijskim filtriranjem).
- Če se je barva raztopine spremenila ali če raztopina vsebuje tujke, vialo zavrzite (glejte poglavje 3).
- Vialo ne stresajte.

Priprava in razredčitev v infuzijski vrečki

1. Z množenjem priporočenega odmerka mg/kg v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2) s telesno maso posameznega bolnika v kilogramih izračunajte potrebne miligrame obiltoksalsimaba.
2. Z deljenjem izračunanega odmerka v miligramih (korak 1) s koncentracijo, 100 mg/ml, izračunajte potrebni volumen v mililitrih koncentrata obiltoksalsimaba za raztopino za infundiranje in število vial, ki so potrebne za odmerek. Vsaka posamezna viala omogoča dovajanje 6 ml koncentrata obiltoksalsimaba za raztopino za infundiranje.
3. Izberite infuzijsko vrečko ustrezne velikosti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Iz infuzijske vrečke odzjemite volumen raztopine, enak volumnu obiltoksalsimaba, izračunanemu v 2. koraku zgoraj. Raztopino, ki ste jo odvzeli iz infuzijske vrečke, zavrzite.
4. Iz ene ali več vial zdravila NYXTHRACIS odzjemite potrebno količino koncentrata obiltoksalsimaba za raztopino za infundiranje (izračunano v 2. koraku). Če so v vialah zdravila NYXTHRACIS morda ostali neporabljeni deli, jih zavrzite.
5. Potrebno količino koncentrata obiltoksalsimaba za raztopino za infundiranje prenesite v izbrano infuzijsko vrečko.
6. Nežno obračajte infuzijsko vrečko, da zmešate raztopino. Ne pretresajte.
7. Infuzijo je treba 90 minut infundirati s hitrostjo, opisano v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2.), pri tem pa uporabiti 0,22-mikronski linijski filter.
8. Pripravljena raztopina je 8 ur stabilna na sobni temperaturi od 20 °C do 25 °C ali shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Priprava in razredčitev v brizgi za infundiranje

1. Z množenjem priporočenega odmerka mg/kg v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2) s telesno maso posameznega bolnika v kilogramih izračunajte potrebne miligrame obiltoksalsimaba.
2. Z deljenjem izračunanega odmerka v miligramih (korak 1) s koncentracijo, 100 mg/ml, izračunajte potrebni volumen v mililitrih koncentrata obiltoksalsimaba za raztopino za infundiranje in število vial, ki so potrebne za odmerek. Vsaka posamezna viala omogoča dovajanje 6 ml koncentrata zdravila NYXTHRACIS za raztopino za infundiranje.
3. Izberite ustrezno velikost brizge, da bo lahko uporabljena celotna količina infuzije.
4. Z izbrano brizgo in 0,22-mikronskim linijskim filtrom odzjemite potrebno količino koncentrata obiltoksalsimaba za raztopino za infundiranje (izračunano v 2. koraku). Če so v vialah zdravila NYXTHRACIS morda ostali neporabljeni deli, jih zavrzite.

5. Odvzemite ustrezno količino raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, da pripravite celotno količino za infundiranje, navedeno v preglednici 2.
6. Raztopino nežno zmešajte. Ne pretresajte.
7. Ko je razredčena raztopina obiltoksaksimaba pripravljena, jo takoj uporabite. Raztopine v brizgi ne shranjujte. Neuporabljeni izdelek zavržite.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1485/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 18. november 2020

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu> in na spletni strani {ime agencije v državi članici (povezava)}.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Datum zapadlosti
Za validacijo metode farmakokinetike obiltoksaksimaba (GCL-160) v humanem serumu mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate potrjevanja testa za naslednje vidike, preden test uporabi za analizo vzorcev za klinično študijo AH501: motnje zaščitnega antigena (63 in 83), faktorja edema, faktorja smrtonosnosti in naprav za nanašanje aerosolov ter delovanje testa v hemolitičnem in lipemičnem serumu. Nastale vzorce iz načrtovane odprte terenske študije AH501 je treba vzporedno primerjati. Za oceno kliničnega odziva, varnosti in prenašanja, vključno s potekom bolezni in preživetja pri preiskovancih z domnevnimi, verjetnimi ali potrjenimi primeri inhalacijskega vraničnega prisada, ki so bili zdravljeni z obiltoksaksimabom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ob pojavu izbruha vraničnega prisada v državah, v katerih je bilo za obiltoksaksimab izdano dovoljenje za promet in v katerih je obiltoksaksimab na voljo, v skladu z dogovorjenim protokolom izvesti odprto terensko študijo faze 4 AH501 in predložiti rezultate njenega končnega poročila.	Za predložitev skupaj s končnim kliničnim poročilom študije AH501. Predložitev letnih poročil Končno poročilo bo predloženo najkasneje 12 mesecev po zadnjem dajanju obiltoksaksimaba ali zadnjem zbiranju podatkov v primeru retrospektivnega zbiranja podatkov.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

NYXTHRACIS 100 mg/ml sterilni koncentrat
obiltoksaksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml: 100 mg obiltoksaksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, sorbitol, E433, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
600 mg/6 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravensko po razredčitvi
samo za enkratno uporabo
Ne pretresajte.

Vključiti kodo QR+ www.obiltoxaximab-sfl.eu

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1485/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

NYXTHRACIS 100 mg/ml sterilni koncentrat
obiltoksaksimab
intravensko po razredčitvi

2. POSTOPEK UPORABE

samo za enkratno uporabo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

600 mg/6 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NYXTHRACIS 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje obiltoksaksimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NYXTHRACIS in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo NYXTHRACIS
3. Kako bo zdravilo NYXTHRACIS dano
4. Možni neželeni učinki
5. Kako shranjevati zdravilo NYXTHRACIS
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NYXTHRACIS in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo NYXTHRACIS vsebuje učinkovino obiltoksaksimab. Obiltoksaksimab je monoklonsko protitelo, vrsta beljakovine, ki se veže na in deaktivira toksine, ki jih proizvajajo bakterije, ki povzročajo vranični prisad.

Zdravilo NYXTHRACIS se uporablja z antibiotičnimi zdravili za zdravljenje odraslih in otrok z vraničnim prisadom, ki ga povzroča vdihavanje bakterij (inhalacijski vranični prisad).

Zdravilo NYXTHRACIS se lahko uporablja tudi, če pridete v stik z bakterijami ali sporami vraničnega prisada, pa nimate nobenih simptomov bolezni, ter če nobeno drugo zdravljenje ni na voljo in ustrezno.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo NYXTHRACIS

Zdravila NYXTHRACIS ne smete prejeti,

- če ste alergični na obiltoksaksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo NYXTHRACIS, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate (ali če ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko gensko bolezen, ali če vaš otrok ne more več uživati sladkih živil ali pijač, ker mu je slabo, bruha ali se pri njem pojavijo neprijetni učinki, kot so napihnjenost, trebušni krči ali driska.

Alergijske reakcije, do katerih lahko pride po zdravljenju z zdravilom NYXTHRACIS, so včasih lahko resne. Preden boste prejeli zdravilo NYXTHRACIS, boste morda prejeli antihistaminik, da bo tveganje alergijskih reakcij zmanjšano.

Druga zdravila in zdravilo NYXTHRACIS

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Za podporo pri zdravljenju inhalacijskega vraničnega prisada boste morda prejeli antibiotike (npr. ciprofloksacin).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo NYXTHRACIS lahko škodi nerojenemu otroku.

Ni še znano, ali se zdravilo NYXTHRACIS izloča v materino mleko. O tem, ali naj po prejetju zdravila NYXTHRACIS dojite ali ne, se bosta odločila skupaj z vašim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo NYXTHRACIS lahko povzroča stranske učinke, kot so glavobol, omotica, utrujenost in bruhanje. To lahko vpliva na sposobnost varne vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo NYXTHRACIS vsebuje sorbitol (E420)

Sorbitol je vir fruktoze (vrste sladkorja). Če imate (ali če ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko gensko bolezen, se lahko vaš zdravnik odloči, da ne smete (ali da vaš otrok ne sme) prejemati tega zdravila. Pri bolnikih z dedno intoleranco za fruktozo telo ne more razgraditi fruktoze, zaradi česar se lahko pojavijo resni stranski učinki.

Če imate (ali če ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo ali če vaš otrok ne more več uživati sladkih živil ali pijač, ker mu je slabo, bruha ali se pri njem pojavijo neprijetni učinki, kot so napihnjenost, trebušni krči ali driska, morate to sporočiti zdravniku, preden prejmete zdravilo.

Zdravilo NYXTHRACIS vsebuje natrij

En ml tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na posamezno 6-mililitrsko vialo zdravila NYXTHRACIS, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako bo zdravilo NYXTHRACIS dano?

Zdravilo NYXTHRACIS vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. Zdravnik ali medicinska sestra bosta izračunala odmerek na podlagi vaše telesne mase (ali mase vašega otroka).

Zdravilo bo za infundiranje pripravil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Raztopina zdravila NYXTHRACIS bo v obliki infuzije (kapljanja) 90 minut dovajana v žilo, običajno na roki. Med prejetjem zdravila NYXTHRACIS in vsaj še eno uro po infundiranju vas bodo spremljali.

Preden boste prejeli zdravilo NYXTHRACIS, boste običajno prejeli zdravila za preprečevanje ali zmanjševanje alergijskih reakcij.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih stranskih učinkov, to takoj povejte zdravniku ali osebi, ki vam daje infuzijo:

Srbenje, izpuščaj, kratka sapa ali piskajoče dihanje – to so lahko znaki alergijske reakcije (preobčutljivosti).

Drugi neželeni učinki zdravila NYXTHRACIS so lahko:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- kašelj
- bolečina na mestu infundiranja
- srbenje, kožni izpuščaj, vključno s srbečim izpuščajem, dvignjenim nad nivo kože (koprivnico)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije
- omotica
- otrplost
- občutljivost oči na svetlobo (fotofobija)
- neprijeten občutek v ušesu
- draženje v grlu
- hripav glas
- zamašenost obnosnih votlin
- kratka sapa
- boleče ustnice
- ekcem (kožni izpuščaj), luščenje kože
- trzanje mišic, mišični krči
- utrujenost
- mrzlica (občutek hladu)
- neprijeten občutek v prsnem košu
- splošna bolečina in bolečina, ki vpliva na okončine, prsni koš, čeljust, mišice, vezi, kite ali kosti
- otekanje, bolečina ali flebitis na mestu infundiranja (vnete žile)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NYXTHRACIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Shranjujte v hladilniku (2°C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčitvi v infuzijski vrečki je bila 8 ur pri sobni temperaturi (20–25 °C) ali v hladilniku (2–8 °C) dokazana kemična, fizikalna in mikrobna stabilnost pri uporabi.

Zdravilo NYXTHRACIS je treba po razredčitvi za infundiranje dati takoj in ga ne shranjevati. Morebitno neporabljeno zdravilo zavržite.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NYXTHRACIS

- Učinkovina je obiltoksaksimab. En ml koncentrata vsebuje 100 mg obiltoksaksimaba. Ena 6-mililitrska viala vsebuje 600 mg obiltoksaksimaba.
- Druge sestavine so histidin, sorbitol (E420), polisorbat 80 (E433), klorovodikova kislina (E507) in natrijev hidroksid (E524). Glejte tudi poglavje 2, „Zdravilo NYXTHRACIS vsebuje sorbitol“.

Izgled zdravila NYXTHRACIS in vsebina pakiranja

Zdravilo NYXTHRACIS je bister ali opalescenten, brezbarven ali blede rumen do blede rjavo-rumen koncentrat za raztopino.

Zdravilo NYXTHRACIS je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti te bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o tem zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo enkrat letno ponovno pregledala kakršne koli nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Dodatne informacije: www.obilttoxaximab-sfl.eu QR code to be included