

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NYXTHRACIS 100 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution à diluer contient 100 mg d'obiltoxaximab.

Un flacon de 6 mL contient 600 mg d'obiltoxaximab.

L'obiltoxaximab est produit par la technologie de l'ADN recombinant sur lignée cellulaire GS-NS0 de myélome murin.

Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution à diluer contient 36 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

NYXTHRACIS est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle ou jaune brunâtre pâle pouvant contenir des particules protéiniques translucides à blanches (qui seront éliminées par filtration en ligne), ayant un pH de 5,5 et une osmolalité comprise entre 277 et 308 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

NYXTHRACIS est indiqué en association avec des antibiotiques appropriés quel que soit l'âge pour le traitement de la maladie du charbon due à l'inhalation de *Bacillus anthracis* (voir rubrique 5.1).

NYXTHRACIS est indiqué quel que soit l'âge en prophylaxie post-exposition de la maladie du charbon inhalé lorsque des alternatives thérapeutiques sont jugées inappropriées ou ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

NYXTHRACIS doit être administré dès que ce traitement est cliniquement justifié.

Un traitement médical et une surveillance appropriés doivent toujours être rapidement disponibles en cas de réaction anaphylactique suite à l'administration d'NYXTHRACIS.

Posologie

La dose recommandée d'NYXTHRACIS chez les patients adultes pesant au moins 40 kg est de 16 mg/kg de poids corporel (p.c.), administrée en une perfusion intraveineuse unique. La dose recommandée d'NYXTHRACIS chez les patients adultes pesant moins de 40 kg est de 24 mg/kg p.c., administrée en une perfusion intraveineuse unique.

Une prémédication par un antihistaminique est recommandée avant l'administration d'NYXTHRACIS (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pour les adaptations posologiques en cas de réactions liées à la perfusion (RLP), voir le tableau 1.

Tableau 1: Adaptations posologiques de l'obiltoxaximab en cas de réactions liées à la perfusion

Sévérité des RLP	Adaptation posologique
Réactions liées à la perfusion de grade 1 à 3	La perfusion d'obiltoxaximab doit être interrompue et un traitement symptomatique doit être administré. En cas de premier épisode de respiration sifflante, de bronchospasme ou d'urticaire généralisée de grade 3, le traitement par l'obiltoxaximab doit être arrêté définitivement. En cas de récurrence de respiration sifflante ou d'urticaire de grade 2, ou en cas de récurrence de l'un des symptômes de grade 3, le traitement par l'obiltoxaximab doit être arrêté définitivement. Sinon, une fois la résolution complète des symptômes obtenue, la perfusion peut être reprise à 50 % du débit atteint avant l'interruption. En l'absence de symptômes liés à la perfusion, le débit de celle-ci est décrit dans le tableau 3. Une prémédication doit être administrée.
Réactions liées à la perfusion de grade 4	La perfusion d'obiltoxaximab doit être arrêtée immédiatement. Un traitement symptomatique doit être administré. Le traitement par l'obiltoxaximab doit être arrêté définitivement.

Populations spécifiques

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La dose recommandée pour les patients pédiatriques est basée sur le poids corporel, comme indiqué dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Dose pédiatrique recommandée d'obiltoxaximab (dose basée sur le poids corporel)

Poids corporel (kg)	Dose [mg/kg p.c.]
> 40	16
> 15 jusqu'à 40	24
15 ou moins	32

Mode d'administration

L'obiltoxaximab doit être administré par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Le flacon ne doit pas être secoué. L'obiltoxaximab doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant d'être administré en perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6).

La perfusion intraveineuse de la solution diluée d'obiltoxaximab doit être effectuée pendant 90 minutes avec le débit de perfusion décrit dans le tableau 3, en utilisant une poche de perfusion ou une seringue pour perfusion et un filtre en ligne de 0,22 micron.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin d'identifier les signes et symptômes d'hypersensibilité tout au long de la perfusion et pendant au moins une heure après l'administration (voir rubrique 4.4). Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge comme indiqué dans le tableau 1.

La ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) à la fin de la perfusion intraveineuse.

Tableau 3: Dose d'obiltoxaximab, volume total de perfusion et débit de perfusion en fonction du poids corporel

Poids corporel (kg) (dose basée sur le poids)	Volume total de perfusion [mL] [poche de perfusion ou seringue pour perfusion]*	Débit de perfusion [mL/h]
> 40 kg ou adulte (16 mg/kg p.c.)		
> 40	250	167
> 15 kg à 40 kg (24 mg/kg p.c.)		
31 à 40	250	167
16 à 30	100	67
15 kg ou moins (32 mg/kg p.c.)		
11 à 15	100	67
5 à 10	50	33,3
3,1 à 4,9	25	17
2,1 à 3	20	13,3
1,1 à 2	15	10
1 ou moins	7	4,7

* Pour les instructions concernant la dilution du médicament et l'utilisation de la poche de perfusion ou de la seringue pour perfusion avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion, hypersensibilité et anaphylaxie

Des réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité ont été fréquemment observées au cours des essais cliniques avec l'obiltoxaximab chez des sujets sains. En raison du risque de réactions graves ou d'anaphylaxie, l'obiltoxaximab doit être administré sous surveillance par un personnel formé et équipé

pour prendre en charge l'anaphylaxie. Les patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la perfusion et pendant au moins une heure après l'administration.

Comme les essais cliniques ont été menés sur des volontaires sains, les perfusions d'obiltoxaximab ont été arrêtées dès l'apparition d'une réaction. D'après l'expérience acquise avec d'autres anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de maladies graves, les perfusions peuvent généralement être menées à terme si la prise en charge est appropriée. Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge comme indiqué dans le tableau 1.

Une prémédication par un antihistaminique, tel que la diphenhydramine, est recommandée avant l'administration de l'obiltoxaximab (voir rubrique 4.2). La diphenhydramine a été administrée 30 minutes avant le traitement par l'obiltoxaximab dans le cadre d'essais cliniques menés avec l'obiltoxaximab. La prémédication par un antihistaminique n'empêche pas l'anaphylaxie et peut masquer ou retarder l'apparition de symptômes d'hypersensibilité.

Méningite charbonneuse

L'obiltoxaximab ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne permet pas de prévenir ni de traiter la méningite charbonneuse.

Population pédiatrique

Aucune étude de sécurité ou de pharmacocinétique de l'obiltoxaximab n'a été réalisée dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.2).

Interactions avec les tests de laboratoire

Une exposition à NYXTHRACIS peut interférer avec les tests sérologiques de diagnostic de la maladie du charbon.

Sorbitol

Chaque mL d'NYXTHRACIS contient 36 mg de sorbitol (voir rubriques 2 et 6.1). Les médicaments contenant du sorbitol peuvent être mortels s'ils sont administrés par voie intraveineuse à des sujets présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF). L'obiltoxaximab ne doit pas être utilisé chez les sujets présentant une IHF, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative. L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

Les nourrissons et les jeunes enfants (moins de 2 ans) sont particulièrement vulnérables, car ils peuvent ne pas avoir été diagnostiqués d'une intolérance héréditaire au fructose.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 6 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions médicamenteuses ou autres formes d'interactions

Ciprofloxacine

Dans une étude d'interaction, une dose unique d'obiltoxaximab a été administrée à 40 sujets, seule ou en association avec la ciprofloxacine. Vingt sujets ont reçu l'obiltoxaximab seul, et 20 sujets ont reçu

l'obiltoxaximab et la ciprofloxacine pendant 9 jours. L'administration de 16 mg/kg d'obiltoxaximab par perfusion intraveineuse avant l'administration de ciprofloxacine, soit par voie intraveineuse, soit par voie orale deux fois par jour, n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'obiltoxaximab. De même, l'obiltoxaximab n'a pas modifié la pharmacocinétique de la ciprofloxacine administrée par voie orale ou intraveineuse.

Aucune autre étude d'interaction n'a été réalisée. L'obiltoxaximab étant un anticorps monoclonal, le risque d'interaction est faible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'obiltoxaximab chez les femmes enceintes. Cependant, il est établi que les IgG humaines traversent la barrière placentaire.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'NYXTHRACIS pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si l'obiltoxaximab est excrété dans le lait maternel. Les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel au cours des premiers jours suivant la naissance et leur concentration décroît rapidement par la suite. Par conséquent, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu durant cette courte période. Ensuite, l'utilisation de l'obiltoxaximab pendant l'allaitement peut être envisagée seulement en cas de besoin clinique.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée avec l'obiltoxaximab.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'obiltoxaximab peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des céphalées, des sensations vertigineuses, de la fatigue et des vomissements peuvent survenir après l'administration d'NYXTHRACIS (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de l'obiltoxaximab n'a été étudiée que chez des sujets adultes sains.

La sécurité de l'obiltoxaximab a été évaluée chez 320 sujets sains (âgés de 18 à 79 ans) traités par une ou deux doses intraveineuses de 16 mg/kg dans trois études cliniques.

Au total, 250 des 320 sujets ont reçu une dose unique de 16 mg/kg d'obiltoxaximab. Des effets indésirables liés à l'hypersensibilité (y compris des éruptions cutanées) sont survenus chez 9 % (22/250) de ces sujets, un cas d'anaphylaxie étant survenu pendant la perfusion. La perfusion a été interrompue dans 3 % des cas (8/250) en raison d'une hypersensibilité ou d'une anaphylaxie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées (4 %, 9/250), le prurit (4 %, 9/250) et l'urticaire (2 %, 6/250).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les trois premières heures après le début de la perfusion étaient le prurit (n = 7; 2,8 %), l'urticaire (n = 6; 2,4 %), les céphalées (n = 4; 1,6 %), les

éruptions cutanées (n = 3; 1,2 %), la toux (n = 3; 1,2 %), les sensations vertigineuses (n = 3; 1,2 %) (y compris sensations vertigineuses et sensations vertigineuses posturales).

Les effets indésirables graves survenus dans les trois premières heures suivant la perfusion étaient l'urticaire (n = 1, 0,4 %), le prurit (n = 1, 0,4 %) et les douleurs dorsales (n = 1, 0,4 %).

L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les 3 à 24 heures après le début de la perfusion était les céphalées (n = 3; 1,2 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés avec l'obiltoxaximab chez les 250 sujets humains sains qui ont reçu une dose intraveineuse unique de 16 mg/kg d'obiltoxaximab, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence des effets indésirables sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4: Effets indésirables rapportés chez des sujets adultes sains

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables fréquents	Effets indésirables peu fréquents
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses Sensations vertigineuses posturales Hypoesthésie
Affections oculaires		Photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Gêne de l'oreille
Affections vasculaires		Phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Irritation de la gorge Dysphonie Congestion sinusienne Dyspnée
Affections gastro-intestinales		Douleur labiale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, urticaire, éruption cutanée	Dermatite allergique Éruption cutanée généralisée Exfoliation cutanée
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Extrémités douloureuses Spasmes musculaires Contractions fasciculaires Douleur de la mâchoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site de perfusion	Douleur Gêne thoracique Frissons Fatigue Gonflement au site de perfusion Douleur thoracique non cardiaque Sensibilité au toucher Douleur au site de la ponction vasculaire

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité et anaphylaxie

Les effets indésirables rapportés chez les 8 sujets chez qui la perfusion d'obiltoximab a été interrompue en raison d'un risque d'hypersensibilité comprenaient l'urticaire, l'éruption cutanée, la toux, le prurit, les sensations vertigineuses, l'irritation de la gorge, la dysphonie, la dyspnée et la gêne thoracique. Les autres sujets présentant une hypersensibilité ont signalé principalement des symptômes cutanés tels que prurit et éruption cutanée, et 6 sujets ont signalé une toux. La réaction anaphylactique était caractérisée par une éruption urticarienne prurigineuse diffuse sur la majeure partie du corps, incluant le cou, la poitrine, le dos, l'abdomen, les bras et les jambes, un essoufflement et une toux.

Aucun élément n'indique que les réactions d'hypersensibilité et les éruptions cutanées aient été déclenchées par la libération de cytokines; aucun changement cliniquement significatif n'a été observé au niveau des cytokines.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps dirigés contre l'obiltoximab a été évalué chez tous les sujets recevant des doses uniques ou doubles d'obiltoximab dans trois études cliniques. Huit sujets [2,5 % (8/320)] ayant reçu au moins une dose intraveineuse d'obiltoximab ont présenté une réponse positive aux anticorps anti-médicament (AAM) apparus au cours du traitement. Les titres quantitatifs étaient faibles, de 1:20 à 1:320. Il n'y a pas d'élément indiquant une modification de la pharmacocinétique ou du profil de toxicité chez les sujets présentant une réponse aux AAM.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés afin d'identifier tout signe ou symptôme d'effets indésirables.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: immunsérums et immunoglobulines, immunoglobulines spécifiques, code ATC: J06BB22

Mécanisme d'action

L'obiltoximab est un anticorps monoclonal qui se lie à l'antigène protecteur (AP) de *B. anthracis*. L'obiltoximab inhibe la liaison de l'AP à ses récepteurs cellulaires, empêchant la pénétration dans la cellule du facteur létal et du facteur œdémotogène de *B. anthracis*, les composants enzymatiques des toxines responsables des effets pathogènes de la toxine de la maladie du charbon.

Effets pharmacodynamiques

L'obiltoximab se lie à l'AP libre avec une constante de dissociation à l'équilibre (K_d) (affinité) de 0,33 nM.

In vitro, l'obiltoximab se lie à l'AP des souches Ames, Vollum et Sterne de *B. anthracis*. L'épitope présent dans l'AP auquel se lie l'obiltoximab est conservé dans les souches de *B. anthracis* analysées.

Des études *in vitro* dans un essai basé sur les cellules, utilisant des macrophages murins, suggèrent que l'obiltoximab neutralise les effets toxiques de la toxine létale, c'est-à-dire l'AP associé au facteur létal.

Des études d'efficacité *in vivo* menées chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande (NZW) et des macaques cynomolgus soumis à une inhalation de spores de la souche Ames de *B. anthracis*, ont montré une augmentation de la survie dépendante de la dose après traitement par l'obiltoximab. Une exposition aux spores de *B. anthracis* a entraîné une augmentation des concentrations de l'AP dans le sérum des lapins NZW et des macaques cynomolgus. Après traitement par l'obiltoximab, on a constaté une diminution des concentrations de l'AP chez la majorité des animaux survivants. Les concentrations de l'AP chez les animaux sous placebo ont augmenté jusqu'à leur mort.

Efficacité

Parce qu'il n'est ni faisable ni éthique de mener des essais cliniques contrôlés chez des humains atteints de la maladie du charbon pulmonaire, l'efficacité de l'obiltoximab administré en monothérapie par comparaison avec un placebo pour le traitement de la maladie du charbon pulmonaire est basée sur des études d'efficacité menées chez des lapins NZW et des macaques cynomolgus.

Dans ces études, les animaux ont été soumis à une aérosolisation de spores de *B. anthracis* (souche Ames) à une dose d'environ 200 fois la dose létale 50 (DL 50) et ensuite traités par l'obiltoximab à différents moments. Dans les études sur le traitement de la maladie du charbon pulmonaire, les animaux ont été traités après avoir présenté des signes cliniques ou des symptômes de la maladie du charbon systémique. Dans les études sur la prophylaxie post-exposition, les animaux ont été traités après l'exposition à *B. anthracis* mais avant l'apparition des symptômes. Les macaques cynomolgus ont été traités au moment où le dosage sérique de l'AP de *B. anthracis* par électrochimiluminescence (ECL) était positif, à un temps moyen d'environ 40 heures après l'aérosolisation par *B. anthracis*. Dans les études sur le traitement des lapins NZW, les animaux ont été traités lorsque le dosage de l'AP par ECL était positif ou en cas d'élévation soutenue de la température corporelle au-dessus de la valeur de base, à un moment moyen d'environ 30 heures après l'aérosolisation. La survie a été évaluée 28 jours après l'aérosolisation par *B. anthracis* dans les études décrites ci-dessous.

L'efficacité d'une dose intraveineuse unique d'obiltoximab en monothérapie pour le traitement de la maladie du charbon pulmonaire a été évaluée dans une étude sur des lapins NZW et dans trois études sur des macaques cynomolgus (AP202, AP204 et AP301); toutes les études étaient contrôlées contre placebo, randomisées et conformes aux BPL. Les études AR033, AP202 et AP301 étaient en aveugle, l'étude AP204 était en aveugle quant au groupe.

Tableau 5: Taux de survie dans les études d'efficacité de l'obiltoximab en monothérapie (16 mg/kg)

		Proportion de survivants à la fin de l'étude (% [survivants/n])		Valeur p ²	IC à 95 % ³
		Placebo	Obiltoxaximab 16 mg/kg		
Traitements - lapins NZW					
Étude AR033 ¹		0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)
Traitements - macaques cynomolgus					
Étude AP204 ¹		6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)
Étude AP202 ¹		0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)
Prophylaxie post-exposition - macaques cynomolgus					
Étude AP301 ⁴	18 h après l'exposition	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 h après l'exposition	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)

	36 h après l'exposition	--	50 % (3/6)	0,0345	(-0,037, 0,882)
--	-------------------------------	----	------------	--------	-----------------

IC : intervalle de confiance

¹ La survie a été évaluée 28 jours après l'inhalation des spores, tous les animaux randomisés présentant une bactériémie avant le traitement. La mise sous traitement a été déclenchée par une augmentation significative de la température corporelle (étude AR033) ou par un résultat positif au dosage de l'AP par électrochimiluminescence (études AP204 et AP202).

² La valeur p est basée sur un test de Boschloo unilatéral (avec $\gamma = 0,001$ selon Berger et Boos) par comparaison avec un placebo.

³ Intervalle de confiance exact à 95 % de la différence des taux de survie

⁴ La survie a été évaluée 28 jours après l'inhalation des spores.

*Indique une signification statistique au niveau de 25 %

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec NYXTHRACIS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'infection par le bacille du charbon (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie et pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de l'obiltoxaximab est linéaire pour des doses allant de 4 mg/kg (0,25 fois la dose minimale recommandée) à 16 mg/kg après administration d'une dose unique par voie intraveineuse chez des sujets sains. Après administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 16 mg/kg d'obiltoxaximab à des sujets humains sains, hommes et femmes, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{inf} étaient respectivement de $400 \pm 91,2 \mu\text{g/mL}$ et de $5170 \pm 1360 \mu\text{g jour/mL}$. La demi-vie de l'obiltoxaximab était d'environ 20 jours (moyenne).

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre de l'obiltoxaximab était de $79,7 \pm 19,2 \text{ mL/kg}$ et supérieur au volume plasmatique, ce qui suggère une certaine distribution tissulaire.

Biotransformation

Aucune étude formelle de métabolisme n'a été menée avec l'obiltoxaximab.

Cependant, la disposition des anticorps monoclonaux implique généralement une distribution au-delà de l'espace vasculaire avec une absorption potentielle dans les tissus, et un catabolisme par les protéases en peptides et acides aminés de petite taille qui sont ensuite incorporés au sein du pool endogène ou excrétés.

Élimination

Les valeurs moyennes de la clairance de l'obiltoxaximab étaient de $3,35 \pm 0,932 \text{ mL/j/kg}$ et beaucoup plus faibles que le débit de filtration glomérulaire, ce qui indique que la clairance rénale de l'obiltoxaximab est pratiquement nulle.

Populations spécifiques

Effets liés au sexe, à l'âge et à la race

La pharmacocinétique de l'obiltoxaximab a été évaluée au moyen d'une analyse de la pharmacocinétique de population à partir d'échantillons de sérum de 370 sujets sains qui ont reçu une dose intraveineuse unique au cours de 4 essais cliniques. D'après cette analyse, le sexe (femme ou homme), la race (non-caucasien ou caucasien) ou l'âge (personnes âgées ou jeunes) n'avaient pas d'effets significatifs sur les paramètres pharmacocinétiques de l'obiltoxaximab. Cependant, les études cliniques sur l'obiltoxaximab n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur pharmacocinétique diffère de celle de sujets plus jeunes. Sur les 320 sujets ayant participé aux études cliniques sur l'obiltoxaximab, 9,4 % (30/320) étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2 % (6/320) étaient âgés de 75 ans et plus.

Effets liés au poids corporel

La clairance chez les sujets ayant un poids corporel élevé (109 kg) était plus importante d'environ 38 % comparativement à la population de référence. L'administration d'une dose basée sur le poids (16 mg/kg) entraîne une augmentation de l'ASC_{inf} de 12 %, ce qui n'est pas significatif sur le plan clinique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'obiltoxaximab n'a pas été évaluée chez les enfants. Les recommandations posologiques du tableau 2 (rubrique 4.2) sont issues de simulations utilisant une approche de pharmacocinétique de population conçue pour correspondre à l'exposition à l'obiltoxaximab observée chez l'adulte à une dose de 16 mg/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, et de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des lésions du système nerveux central (SNC) (bactéries, inflammation, hémorragie et parfois nécrose) ont été observées chez des lapins NZW infectés par le bacille du charbon et n'ayant pas survécu et chez des macaques cynomolgus ayant reçu de l'obiltoxaximab (≥ 4 mg/kg) par voie intraveineuse ou bien un placebo au moment de la confirmation de la maladie. Les modifications microscopiques observées chez les animaux non survivants qui ont reçu de l'obiltoxaximab étaient dues à la présence de bactéries à l'extérieur de l'espace vasculaire et non à l'effet de l'obiltoxaximab. Aucune relation dose-effet n'a été identifiée pour l'histopathologie du cerveau. Aucune lésion cérébrale liée au traitement n'a été observée chez les lapins NZW survivants infectés par le bacille du charbon (au 28^e jour) ou chez les macaques cynomolgus (jusqu'au 56^e jour) après administration d'une dose unique d'obiltoxaximab allant jusqu'à 16 mg/kg et 32 mg/kg/dose, respectivement. Aucun effet neuro-comportemental lié à l'obiltoxaximab n'a été observé chez les macaques cynomolgus infectés par le bacille du charbon et ayant survécu après un traitement par l'obiltoxaximab.

Une seule étude sur le développement embryonnaire et fœtal a été menée chez des lapines NZW gravides et saines auxquelles on a administré 4 doses intraveineuses d'obiltoxaximab allant jusqu'à 32 mg/kg (2 fois la dose humaine en mg/kg) aux 6^e, 10^e, 13^e et 17^e jours de gestation. Aucune preuve d'effets nocifs pour la mère gravide ou les fœtus dus à l'obiltoxaximab n'a été observée. Les expositions cumulées chez les lapins NZW (10 000 µg jour/mL) à la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 32 mg/kg/dose (n = 4 doses) basée sur l'ASC entre 0 et 15 jours étaient environ deux fois plus élevées que l'ASC moyenne combinée chez l'homme et la femme à la dose intraveineuse clinique de 16 mg/kg. La valeur de la C_{max} après une dose de 32 mg/kg/dose étaient de 1180 µg jour/mL.

Aucune étude de cancérogénèse, de génotoxicité ou de fertilité n'a été réalisée avec l'obiltoxaximab.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80 (E433)
Acide chlorhydrique (E507, pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (E524, pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

7 ans

Solution diluée dans une poche de perfusion

Après dilution dans une poche de perfusion, la stabilité chimique, physique et microbienne après ouverture a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution élimine le risque de contamination microbienne.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée dans une seringue pour perfusion

Une fois qu'une solution diluée d'NYXTHRACIS a été préparée, elle doit être administrée immédiatement et ne doit pas être conservée. Tout produit non utilisé devra être éliminé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

600 mg/6 mL de solution à diluer dans un flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc, capsule en polypropylène et opercule d'étanchéité en aluminium.
Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions importantes pour la préparation

- La solution à diluer pour perfusion doit être inspectée visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décolorations avant administration. NYXTHRACIS est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle ou jaune brunâtre pâle pouvant contenir des particules protéiniques translucides à blanches (qui seront éliminées par filtration en ligne).
- N'utilisez pas le flacon si la solution change de couleur ou contient des particules étrangères (voir rubrique 3).
- N'agitez pas le flacon.

Préparation et dilution dans une poche de perfusion

1. Calculez la quantité en milligrammes d'obiltoxaximab nécessaire en multipliant la dose recommandée exprimée en mg/kg telle qu'indiquée dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2), par le poids corporel du patient en kilogrammes.
2. Calculez le volume requis en millilitres de solution à diluer pour perfusion d'obiltoxaximab et le nombre de flacons nécessaires en divisant la dose calculée en milligrammes (étape 1) par la concentration, 100 mg/mL. Chaque flacon permet d'administrer 6 mL de solution à diluer pour perfusion d'obiltoxaximab.
3. Choisissez une poche de perfusion de taille appropriée contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Prélevez de la poche de perfusion un volume de solution égal au volume d'obiltoxaximab calculé en millilitres à l'étape 2 ci-dessus. Jetez la solution qui a été prélevée de la poche de perfusion.
4. Prélevez le volume requis de solution à diluer pour perfusion d'obiltoxaximab (calculé à l'étape 2) dans le(s) flacon(s) d'NYXTHRACIS. Jetez toute quantité non utilisée restant dans le(s) flacon(s) d'NYXTHRACIS.
5. Transférez le volume requis de solution à diluer pour perfusion d'obiltoxaximab dans la poche de perfusion choisie.
6. Retournez la poche de perfusion en douceur pour mélanger la solution. Ne secouez pas.
7. La perfusion doit être administrée pendant 90 minutes au débit de perfusion décrit dans le tableau 3 (voir rubrique 4.2), en utilisant un filtre en ligne de 0,22 micron.
8. La solution préparée est stable pendant 8 heures à une température ambiante de 20 °C à 25 °C ou 8 heures au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C.

Préparation et dilution dans une seringue pour perfusion

1. Calculez la quantité en milligrammes d'obiltoxaximab nécessaire en multipliant la dose recommandée exprimée en mg/kg telle qu'indiquée dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2), par le poids corporel du patient en kilogrammes.
2. Calculez le volume requis en millilitres de solution à diluer pour perfusion d'obiltoxaximab et le nombre de flacons nécessaires en divisant la dose calculée en milligrammes (étape 1) par la concentration, 100 mg/mL. Chaque flacon permet d'administrer 6 mL de solution à diluer pour perfusion d'NYXTHRACIS.
3. Choisissez une seringue de taille appropriée pour le volume total de la perfusion à administrer.
4. À l'aide de la seringue choisie et d'un filtre en ligne de 0,22 micron, prélevez le volume requis de solution à diluer pour perfusion d'obiltoxaximab (calculé à l'étape 2). Jetez toute quantité non utilisée restant dans le(s) flacon(s) d'NYXTHRACIS.
5. Prélevez une quantité appropriée de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour préparer le volume total de perfusion indiqué dans le tableau 2.
6. Mélangez délicatement la solution. Ne secouez pas.
7. Une fois qu'une solution diluée d'obiltoxaximab a été préparée, administrez-la immédiatement. Ne conservez pas la solution dans la seringue. Jetez tout produit non utilisé.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1485/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> <et sur le site internet de {nom de l'autorité compétente de l'État Membre (lien)}>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Les Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n°726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Échéance
Afin de valider la méthode utilisée pour déterminer la pharmacocinétique de l'obiltoxaximab (GCL-160) dans le sérum humain, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit soumettre les résultats de la validation du dosage pour les paramètres suivants, avant l'utilisation du dosage pour l'analyse des échantillons de l'étude clinique AH501: interférence avec l'AP - antigène protecteur- (63 et 83), le FO –facteur oedématogène- , le FL –facteur létal- et les AAM –anticorps anti-médicament-, et performance du dosage dans des sérums hémolytique et lipémique. Les méthodes d'analyse seront testées en parallèle avec les échantillons prélevés dans le cadre de l'étude de terrain AH501 planifiée, menée en ouvert. Afin d'évaluer la réponse clinique, la sécurité et la tolérance, y compris l'évolution de la maladie et la survie chez les sujets présentant des cas suspects, probables ou confirmés de la maladie du charbon pulmonaire, traités par l'obiltoxaximab, le TAMM doit conduire, selon un protocole validé, et soumettre les résultats du rapport final de l'étude de terrain AH501, de phase 4, menée en ouvert lors de l'apparition d'un foyer de la maladie du charbon dans les pays où l'obiltoxaximab est autorisé et disponible.	À soumettre en même temps que le rapport clinique final de l'étude AH501 Soumission de rapports annuels Le rapport final sera fourni au plus tard 12 mois après la dernière administration d'obiltoxaximab ou la dernière collecte de données en cas de recueil rétrospectif.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NYXTHRACIS 100 mg/mL solution à diluer stérile
obiltoxaximab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 mL: 100 mg d'obiltoxaximab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: histidine, sorbitol, E433, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
600 mg/6 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.
Pour usage unique exclusivement.
Ne pas secouer.

Code QR à inclure + www.obiltoxaximab-sfl.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1485/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

NYXTHRACIS 100 mg/mL solution à diluer stérile
obiltoxaximab
Voie intraveineuse après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour usage unique exclusivement.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

600 mg/6 mL

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice: Information du patient

NYXTHRACIS 100 mg/mL solution à diluer pour perfusion obiltoxaximab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'NYXTHRACIS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir NYXTHRACIS
3. Comment sera administré NYXTHRACIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver NYXTHRACIS
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'NYXTHRACIS et dans quel cas est-il utilisé

NYXTHRACIS contient la substance active obiltoxaximab. L'obiltoxaximab est un anticorps monoclonal, un type de protéine qui se lie aux toxines produites par la bactérie responsable de la maladie du charbon et les inactive.

NYXTHRACIS est utilisé en association avec des antibiotiques pour traiter les adultes et les enfants atteints de la maladie du charbon due à l'inhalation de la bactérie (maladie du charbon inhalé).

NYXTHRACIS peut également être utilisé si vous avez pu être en contact avec des bactéries ou des spores de *Bacillus anthracis* mais que vous ne présentez aucun symptôme de la maladie, et s'il n'existe aucun autre traitement disponible et approprié.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir NYXTHRACIS

NYXTHRACIS ne doit pas vous être administré

- si vous êtes allergique à l'obiltoxaximab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Mises en garde et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de recevoir NYXTHRACIS:

- si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou de la diarrhée.

Les réactions allergiques qui peuvent survenir après un traitement par NYXTHRACIS peuvent parfois être graves. On peut vous administrer un antihistaminique avant de vous donner NYXTHRACIS pour réduire le risque de réactions allergiques.

Autres médicaments et NYXTHRACIS

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

On peut vous donner des antibiotiques (par exemple de la ciprofloxacine) pour aider à traiter la maladie du charbon pulmonaire.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si NYXTHRACIS peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.

On ignore si NYXTHRACIS passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin déciderez si vous devez allaiter après avoir reçu NYXTHRACIS.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

NYXTHRACIS peut provoquer des effets secondaires tels que maux de tête, sensations vertigineuses, fatigue et vomissements. NYXTHRACIS peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

NYXTHRACIS contient du sorbitol (E420)

Le sorbitol est une source de fructose (un type de sucre). Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, votre médecin peut décider que vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients présentant une IHF ne peuvent pas métaboliser le fructose, ce qui peut causer de graves effets indésirables.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou de la diarrhée.

NYXTHRACIS contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon de 6 mL d'NYXTHRACIS, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment sera administré NYXTHRACIS

NYXTHRACIS vous sera administré par un médecin ou un/une infirmier/ère. Votre médecin ou votre infirmier/ère calculera la dose en fonction de votre poids (ou de celui de votre enfant).

Votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien préparera le médicament à perfuser.

La solution d'NYXTHRACIS sera administrée par perfusion (goutte à goutte) pendant 90 minutes dans une veine, généralement dans le bras. Vous serez sous surveillance pendant que vous recevrez NYXTHRACIS et aussi pendant au moins une heure après la perfusion.

Avant de recevoir NYXTHRACIS, on vous administrera généralement des médicaments pour prévenir ou réduire les réactions allergiques.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou la personne qui vous administre la perfusion si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants:

Démangeaisons, éruption cutanée, essoufflement ou respiration sifflante - ces symptômes peuvent être les signes d'une réaction allergique (hypersensibilité).

Les autres effets indésirables d'NYXTHRACIS peuvent inclure:

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Toux
- Douleur au site de perfusion
- Démangeaisons, éruption cutanée, y compris éruption cutanée accompagnée de démangeaisons et de plaques rouges en relief (urticaire)

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques
- Sensations vertigineuses
- Engourdissement
- Sensibilité visuelle à la lumière (photophobie)
- Sensation anormale au niveau de l'oreille
- Irritation de la gorge
- Voix enrouée
- Congestion des sinus
- Essoufflement
- Douleur aux lèvres
- Eczéma, desquamation de la peau
- Contractions et spasmes musculaires
- Fatigue
- Frissons (sensation de froid)
- Inconfort thoracique
- Douleur générale, et douleur au niveau des membres, de la poitrine, de la mâchoire, des muscles, des ligaments, des tendons ou des os
- Gonflement, douleur ou phlébite (veines enflammées) au site de perfusion

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver NYXTHRACIS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Après dilution dans une poche de perfusion, la stabilité chimique, physique et microbienne après ouverture a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (20 °C à 25 °C) ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Après dilution dans une seringue pour perfusion, NYXTHRACIS doit être administré immédiatement et ne pas être conservé. Tout produit non utilisé devra être éliminé.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient l'NYXTHRACIS

- La substance active est l'obiltoxaximab. 1 mL de solution à diluer contient 100 mg d'obiltoxaximab. Un flacon de 6 mL contient 600 mg d'obiltoxaximab.
- Les autres composants sont l'histidine, le sorbitol (E420), le polysorbate 80 (E433), l'acide chlorhydrique (E507) et l'hydroxyde de sodium (E524). Voir également la rubrique 2 «NYXTHRACIS contient du sorbitol».

Comment se présente NYXTHRACIS et contenu de l'emballage extérieur

NYXTHRACIS est une solution à diluer limpide à opalescente, incolore à jaune pâle ou jaune brunâtre pâle.

NYXTHRACIS est disponible en boîtes contenant 1 flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Les Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie et pour des raisons éthiques, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Informations complémentaires: www.obiltoxaximab-sfl.eu Code QR à inclure