

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NYXTHRACIS 100 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' obiltoxaximab.
Kunnett wiehed ta' 6 mL fih 600 mg obiltoxaximab.

Obiltoxaximab huwa prodott f'ċelluli murini tal-mijeloma GS-NS0 permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull mL ta' konċentrat fih 36 mg sorbitol.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).
NYXTHRACIS huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal safra ċara għal safra ċara fil-kannella li jista' jkun fiha ftit frak tal-proteina trasluċidi għal bojod (li ser jitnehhew b'filtrazzjoni f'linja) b'pH ta' 5.5 u b'ożmolalità ta' 277 – 308 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NYXTHRACIS huwa indikat flimkien ma' mediċini antibatterici xierqa f'kull grupp ta' età għat-trattament ta' antraċe li tittiehed man-nifs minhabba *Bacillus anthracis* (ara sezzjoni 5.1).

NYXTHRACIS huwa indikat f'kull grupp ta' età għall-profilassi ta' antraċe li tittiehed man-nifs wara l-esponiment meta terapiji alternattivi ma jkunux xierqa jew ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

NYXTHRACIS għandu jingħata hekk kif ikun klinikament indikat.

Trattament mediku u superviżjoni xierqa għandhom dejjem ikunu disponibbli faċilment f'każ ta' avveniment anafilattiku wara l-ġhoti ta' NYXTHRACIS.

Pożoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat ta' NYXTHRACIS f'pazjenti adulti li jiżnu mill-anqas 40 kg huwa infużjoni waħda ġol-vini ta' 16 mg/kg tal-piż tal-ġisem (bw). Id-dożaġġ rakkomandat ta' NYXTHRACIS f'pazjenti adulti li jiżnu anqas minn 40 kg huwa infużjoni waħda ġol-vini ta' 24 mg/kg bw.

L-ghoti ta' premedikazzjoni b'antistamina huwa rakkomandat qabel l-ghoti ta' NYXTHRACIS (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Għal modifiki fid-doża f'każ ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR) ara tabella 1.

Tabella 1: Modifiki fid-doża ta' obiltoxaximab għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Severità ta' IRR	Modifika fid-doża
Reazzjoni relatata mal-infużjoni ta' Grad 1–3	L-infuzjoni ta' obiltoxaximab għandha titwaqqaf u għandu jingħata trattament ta' sostenn. Għall-ewwel episodju ta' tharhir, bronkospazmu, jew urtikarja generalizzata ta' Grad 3, obiltoxaximab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Għal tharhir jew urtikarja rikorrenti ta' Grad 2, jew għar-rikorrenza ta' kwalunkwe sintomu ta' Grad 3, obiltoxaximab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Inkella, wara li s-sintomi jkunu għaddew kompletament, l-infuzjoni tista' titkompla b'50 % tar-rata miksuba qabel l-interruzzjoni. Fin-nuqqas ta' sintomi relatati mal-infuzjoni, ir-rata tal-infuzjoni hija deskritta f'tabella 3. Għandha tingħata l-premedikazzjoni.
Reazzjoni relatata mal-infuzjoni ta' Grad 4	L-infuzjoni ta' obiltoxaximab għandha titwaqqaf immedjatament. Għandu jingħata trattament ta' sostenn. Obiltoxaximab għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhuwa mehtieg għal pazjenti ta' età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq il-piż kif jidher f'tabella 2 hawn taht.

Tabella 2: Doża pedjatrika rakkomandata ta' obiltoxaximab (dożaġġ ibbażat fuq il-piż)

Piż tal-ġisem [kg]	Doża [mg/kg bw]
> 40	16
> 15 sa 40	24
15 jew inqas	32

Metodu ta' kif għandu jingħata

Obiltoxaximab għandu jingħata b'infużjoni ġol-vini għal perjodu ta' 90 minuta.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

M'għandekx thawwad il-kunjett. Obiltoxaximab għandu jiġi dilwit f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) qabel jingħata bħala infużjoni ġol-vini (ara sezzjoni 6.6).

L-infuzjoni ġol-vini ta' obiltoxaximab dilwit għandha tiġi infuża għal perjodu ta' 90 minuta b'rata tal-infuzjoni deskritta f'tabella 3, permezz ta' borża tal-infuzjoni jew siringa għall-infuzjoni ta' filtru f'linja ta' 0.22 mikron.

Il-pazjenti jehtieg li jigu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' sensittività eċċessiva matul l-infuzjoni u għal mill-inqas siegħa wara l-ghoti (ara sezzjoni 4.4). Ir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni għandhom jigu gestiti kif spjegat f'tabella 1.

Il-linja għandha tigi mlaħħla b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) fit-tmiem l-infuzjoni għol-vini.

Tabella 3: Doża ta' obiltoximab, volum totali tal-infuzjoni u rata tal-infuzjoni skont il-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem [kg] (dożaġġ ibbażat fuq il-piż)	Volum totali tal-infuzjoni [mL] [borża jew siringa tal-infuzjoni]*	Rata tal-infuzjoni [mL/h]
> 40 kg jew adult (16 mg/kg bw)		
> 40	250	167
> 15 kg sa 40 kg (24 mg/kg bw)		
31 sa 40	250	167
16 sa 30	100	67
15 kg jew anqas (32 mg/kg bw)		
11 sa 15	100	67
5 sa 10	50	33.3
3.1 sa 4.9	25	17
2.1 sa 3	20	13.3
1.1 sa 2	15	10
1 jew anqas		4.7

* Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodotti mediċinali u l-użu tal-borża jew tas-siringa tal-infuzjoni qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jigu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni, sensittività eċċessiva u anafilassi

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni/ta' sensittività eċċessiva kienu osservati komunement waqt provi kliniċi b'obiltoximab f'individwi b'saħħithom. Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet severi jew anafilassi, obiltoximab għandu jingħata f'ambjenti immonitorjati minn persunal imħarreġ u mghammar biex jimmaniġġja l-anafilassi. Il-pazjenti għandhom jigu mmonitorjati mill-qrib matul il-perjodu ta' infuzjoni u għal mill-inqas siegħa wara l-ghoti.

Peress li l-provi kliniċi twettqu f'voluntiera b'saħħithom, l-infuzjonijiet ta' obiltoximab twaqqfu fil-bidu ta' kwalunkwe reazzjoni. Abbażi tal-esperjenza b'antikorpi monoklonali oħrajn użati fit-trattament ta' kundizzjonijiet mediċi serji, ġeneralment l-infuzjonijiet jistgħu jigu kompluti jekk jigu mmaniġġjati b'mod xieraq. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni għandhom jigu mmaniġġjati kif spjegat f'tabella 1.

Il-premedikazzjoni b'antistamina, eż. diphenhydramine, hija rrakkomandata qabel jinghata obiltoxaximab (ara sezzjoni 4.2). Diphenhydramine ngħata 30 minuta qabel it-trattament b'obiltoxaximab fi provi kliniċi li saru b'obiltoxaximab. Premedikazzjoni b'antistamina ma jipprevjenix anafilassi u tista' tahbi jew tittardja l-bidu tas-sintomi ta' sensittività eċċessiva.

Meningite tal-antraċe

Obiltoxaximab ma jaqsamx il-barriera ematoenċefalika u ma jipprevjenix jew jittratta l-meningite tal-antraċe.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma kien hemm l-ebda studju dwar is-sigurtà jew il-PK ta' obiltoxaximab fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet fit-testijiet tal-laboratorju

L-esponiment għal NYXTHRACIS jista' jinterferixxi ma' testijiet seroloġiċi għall-antraċe.

Sorbitol

Kull mL ta' NYXTHRACIS fih 36 mg ta' sorbitol (ara sezzjonijiet 2 u 6.1). Prodotti mediċinali li fihom sorbitol jistgħu jkunu fatali jekk jinghataw għol-vini lil individwi b'intolleranza ereditarja għal fructose (HFI). Obiltoxaximab m'għandux jintuza f'individwi b'HFI sakemm ma jkunx hemm hteġa klinika superjuri u ma jkun hemm l-ebda alternattiva disponibbli. Għandha tittiehed storja dettaljata fir-rigward tas-sintomi tal-HFI minn kull pazjent qabel ma jinghata dan il-prodott mediċinali.

It-trabi u t-tfal li għadhom kemm telqu jimxu (taht l-età ta' sentejn) jinsabu f'riskju partikolari minhabba li jista' jkun li ma jkunux għadhom ġew dijanjostikati bl-HFI.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 6 mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ciprofloxacin

Fi studju ta' interazzjoni, doża waħda ta' obiltoxaximab ingħatat waħedha jew ingħatat flimkien ma' ciprofloxacin f'40 individwu. Għoxrin individwu rċewew obiltoxaximab waħdu u 20 individwu rċewew obiltoxaximab flimkien ma' ciprofloxacin għal 9 ijiem. L-għoti ta' infużjoni għol-vini ta' 16 mg/kg obiltoxaximab qabel l-infużjoni għol-vini ta' ciprofloxacin jew l-ingestjoni ta' pillola orali ta' ciprofloxacin darbtejn kuljum, ma bidilx il-farmakokinetika ta' obiltoxaximab. Bl-istess mod, obiltoxaximab ma bidilx il-farmakokinetika ta' ciprofloxacin mogħti mill-ħalq jew għol-vini.

Ma twettaq l-ebda studju ieħor ta' interazzjoni. Peress li obiltoxaximab huwa antikorp monoklonali, ir-riskju ta' interazzjoni huwa baxx.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' obiltoxaximab f'nisa tqal, madankollu, l-IgG umana hija magħrufa li taqşam il-barriera tal-plaċenta.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Bhala prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax NYXTHRACIS waqt it-tqala.

Treddigh

Mhuwiex maghruf jekk obiltoxaximab huwiex eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Huwa maghruf li l-IgG umana tiġi eliminata fil-halib tas-sider matul l-ewwel jiem wara t-twelid u tonqos għal konċentrazzjonijiet baxxi ftit wara. Għalhekk, riskju għat-trabi ta' twelid imreddgħa ma jistax jiġi eskluż waqt dan il-perjodu qasir. Wara dan, l-użu ta' obiltoxaximab jista' jiġi kkunsidrat waqt it-treddigh, jekk ikun hemm bżonn kliniku biss.

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'obiltoxaximab.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Obiltoxaximab jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni peress li jistgħu jseħħu uġiġh ta' ras, sturdament, għeja u rimettar wara l-għoti ta' NYXTHRACIS (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' obiltoxaximab giet studjata biss f'individwi adulti b'saħħithom.

Is-sigurtà ta' obiltoxaximab giet evalwata fi 320 individwu b'saħħithom (li kellhom bejn 18 u 79 sena) ittrattati b'doża waħda jew tnejn ġol-vini ta' 16 mg/kg fi tliet studji kliniċi.

B'mod ġenerali 250 mit-320 individwu rċewew doża waħda ta' 16 mg/kg obiltoxaximab. Reazzjonijiet avversi relatati ma' sensitività eċċessiva (inkluż raxx) seħħew f'9 % (22/250) ta' dawn l-individwi, b'każ wieħed ta' anafilassi li seħħ matul l-infużjoni. L-infużjoni twaqqfet fi 3 % (8/250) minhabba sensitività eċċessiva jew anafilassi.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu uġiġh ta' ras (4 %, 9/250), prurite (4 %, 9/250), u urtikarja (2 %, 6/250).

L-aktar reazzjonijiet avversi osservati b'mod komuni fl-ewwel tliet sigħat wara l-bidu tal-infużjoni kienu prurite (n=7; 2.8 %), urtikarja (n=6; 2.4 %), uġiġh ta' ras (n=4; 1.6 %), raxx (n=3; 1.2 %), sogħla (n=3; 1.2 %), sturdament (n=3; 1.2 %) (jinkludi sturdament u sturdament ikkaguat mill-pożizzjon).

Ir-reazzjonijiet avversi severi li ġejjin seħħew fl-ewwel tliet sigħat wara l-infużjoni: urtikarja (n=1, 0.4 %), prurite (n=1, 0.4 %) u uġiġh fid-dahar (n=1, 0.4 %).

L-aktar reazzjoni avversa osservata b'mod komuni fi żmien 3 sa 24 siegħa wara l-bidu tal-infużjoni kienet l-uġiġh ta' ras (n=3; 1.2 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tippreżenta reazzjonijiet avversi osservati b'obiltoxaximab fil-250 individwu umani b'saħħithom li rċewew doża waħda ġol-vini ta' 16 mg/kg obiltoxaximab, skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull kategorija tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni ta' serjetà li dejjem tonqos.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi rrapportati f'individwi adulti b'saħħithom

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjoni anafilattika Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Sturdament Sturdament ikkaġunat mill-pożizzjoni Ipoesteżija
Disturbi fl-ġhajnejn		Fotofobija
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Skumdità fil-widnejn
Disturbi vaskulari		Flebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla	Irritazzjoni fil-ġriżmejn Disfonja Kongestjoni tas-sinus Dispnea
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh fix-xufftejn
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Prurite, urtikarja, raxx	Dermatite allergika Raxx ġeneralizzat Tqaxxir tal-ġilda
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fl-estremityajiet Spazmi tal-muskoli Kontrazzjoni involontarja tal-muskolu Ugħigh fix-xedaq
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Ugħigh fis-sit tal-infużjoni	Ugħigh Skumdità fis-sider Tertir ta' bard Gheja Nefha fis-sit tal-infużjoni Ugħigh mhux kardijaku fis-sider Sensittività Ugħigh fis-sit tat-titqib tal-vażu

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Sensittività eċċessiva u anafilassi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fit-8 individwi li għalihom l-infużjoni b'obilttoxaximab twaqqfet minhabba sensittività eċċessiva possibbli inkludew urtikarja, raxx, sogħla, prurite, sturdament, irritazzjoni fil-ġriżmejn, disfonja, dispnea u skumdità fis-sider. L-individwi li fadal b'sensittività eċċessiva kellhom sintomi prinċipalment relatati mal-ġilda bħal prurite u raxx, u 6 individwi rrapportaw sogħla. L-avveniment ta' anafilassi kien ikkaratterizzat minn raxx tal-urtikarja diffuż bi prurite fuq il-parti l-kbira tal-ġisem, inkluz l-ghonq, is-sider, id-dahar, l-addome, id-dirghajn, u s-saqajn, qtugħ ta' nifs, u sogħla.

Ma kien hemm ebda evidenza li r-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u r-raxxijiet inbdew mir-rilaxx taċ-ċitokina; ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fiċ-ċitokini.

Immunogeniċità

L-iżvilupp ta' antikorpi kontra obilttoxaximab kien evalwat fl-individwi kollha li kienu qed jirċievu doża waħda u doži doppji ta' obilttoxaximab fi tliet studji kliniċi. Tmien individwi (2.5 % (8/320)) li rċew mill-inqas doża waħda ġol-vini ta' obilttoxaximab kienu pożittivi għal rispons għal antikorp antiterapewtiku li jidher mit-trattament (ATA). It-titri kwantitattivi kienu baxxi li varjaw minn 1:20 sa 1:320. Ma kien hemm ebda evidenza ta' farmakokinetika jew profil ta' tossiċità mibdul fl-individwi b'rispons għal ATA.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal xi sinjali jew sintomi ta' effetti avversi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Seri immuni u immunoglobulini, immunoglobulini speċifiċi, Kodiċi ATC: J06BB22

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Obiltoxaximab huwa antikorp monoklonali li jorbot l-antigen protettiv (PA) ta' *B. anthracis*. Obiltoxaximab jinibixxi l-irbit ta' PA mar-riċetturi ċellulari tiegħu, u jipprevjeni d-dħul intraċellulari tal-fattur letali tal-antraċe u l-fattur tal-edema, il-komponenti tat-tossina enzimatika responsabbli għall-effetti patoġeniċi tat-tossina tal-antraċe.

Effetti farmakodinamiċi

Obiltoxaximab jehel ma' PA liberu b'kostant ta' dissoċjazzjoni (Kd) ta' affinità ekwilibra ta' 0.33 nM. *In vitro*, obiltoxaximab jehel ma' PA mir-razez ta' Ames, Vollum, u Sterne ta' *B. anthracis*. L-epitopu fuq PA li jehel miegħu obiltoxaximab huwa konservat f'razez irrapportati ta' *B. anthracis*.

Studji *in vitro* f'analizi bbażata fuq iċ-ċelluli, bl-użu ta' makrofagi tal-murina, jissuggerixxu li obiltoxaximab jinnewtralizza l-effetti tossiċi tat-tossina letali, kombinazzjoni ta' PA + fattur letali.

Studji *in vivo* dwar l-effikaċja fi fniek New Zealand White (NZW) u f'makakki cynomolgus sfidati bl-ispori tar-razza Ames ta' *B. anthracis* permezz tar-rota ta' inalazzjoni, urew zieda dipendenti fuq id-doża fis-sopravivenza wara t-trattament b'obiltoxaximab. L-esponiment għal spori ta' *B. anthracis* irriżulta f'koncentrazzjonijiet dejjem jidiedu ta' PA fis-seru tal-fniek NZW u tal-makakki cynomolgus. Wara t-trattament b'obiltoxaximab kien hemm tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' PA f'maġġoranza tal-annimali li baqgħu ħajjin. Il-koncentrazzjonijiet ta' PA fl-annimali li ħadu plaċebo ždiedu sakemm mietu.

Effikaċja

Minhabba li mhuwiex fattibbli jew etiku li jitwettqu provi kliniċi kkontrollati fil-bnedmin b'antraċe li tittiehed man-nifs, l-effikaċja ta' obiltoxaximab mogħti bħala monoterapija meta mqabbla ma' plaċebo għat-trattament ta' antraċe li tittiehed man-nifs hija bbażata fuq studji tal-effikaċja fi fniek NZW u f'makakki cynomolgus.

F'dawn l-istudji, l-annimali ġew sfidati bi spori ta' *B. anthracis* aerosolizzati (ir-razza Ames) b'madwar 200xLD₅₀ u minn hemm 'il quddiem ġew ittrattati b'obiltoxaximab f'punti ta' żmien differenti. Fi studji tat-trattament ta' antraċe li tittiehed man-nifs, l-annimali ngħataw trattament wara li wrew sinjali kliniċi jew sintomi ta' antraċe sistemika. Fi studji dwar il-profilassi ta' wara l-esponiment, l-annimali ġew ittrattati wara esponiment għal *B. anthracis* iżda qabel l-iżvilupp tas-sintomi. Il-makakki cynomolgus ġew ittrattati fil-hin ta' analiżi pożittiva ta' elettrokimiluminexxenza (ECL) fis-seru għal PA ta' *B. anthracis* bi żmien medju ta' madwar 40 siegħa wara l-isfida b'*B.*

anthracis. Fl-istudji tat-trattament tal-fniek NZW, l-annimali ġew ittrattati wara analiżi pożittiva ta' ECL għal PA jew elevazzjoni sostnuta tat-temperatura tal-ġisem 'il fuq mil-linja bażi, bi żmien medju ta' madwar 30 siegħa wara l-isfida. Is-sopravivenza ġiet evalwata wara 28 jum wara l-isfida b' *B. anthracis* fl-istudji deskritti hawn taht.

L-effikaċja ta' doża waħda ta' obiltoxaximab għol-vini bħala monoterapija għat-trattament ta' antraxi li tittiehed man-nifs ġiet evalwata fi studju wiehed mill-studji tal-fniek NZW u tliet studji fil-makakki cynomolgus (AP202, AP204 u AP301); l-istudji kollha kienu kkontrollati bil-plaċebo, randomizzati, u konformi mal-GLP. L-istudji AR033, AP202 u AP301 kienu blinded; l-istudju AP204 kien blinded għall-grupp.

Tabella 5: Ir-rati ta' sopravivenza fi studji dwar l-effikaċja tal-monoterapija b' obiltoxaximab (16 mg/kg)

		Proporzjon ta' sopravivenza fi tmiem l-istudju (% [issopravivew/n])		valur p ²	95 % CI ³
		Plaċebo	Obiltoxaximab 16 mg/kg		
Trattament - fniek NZW					
Studju AR033 ¹		0 (0/13)	61.5 % (8/13)	0.0013*	(0.290, 0.861)
Trattament - Makakki cynomolgus					
Studju AP204 ¹		6 % (1/16)	46.7 % (7/15)	0.0068*	(0.089, 0.681)
Studju AP202 ¹		0 (0/17)	31.3 % (5/16)	0.0085*	(0.079, 0.587)
Profilassi ta' wara l-esponiment - Makakki cynomolgus					
Studju AP301 ⁴	18-il siegħa wara l-esponiment	0 (0/6)	100 % (6/6)	0.0012*	(0.471, 1.000)
	24 siegħa wara l-esponiment	--	83 % (5/6)	0.0042*	(0.230, 0.996)
	36 siegħa wara l-esponiment	--	50 % (3/6)	0.0345	(-0.037, 0.882)

CI: Intervall ta' Kunfidenza

¹ Sopravivenza vvalutata 28 jum wara l-isfida tal-ispori, l-annimali randomizzati kollha pożittivi għall-batterimja qabel it-trattament, it-trattament beda permezz ta' żieda sinifikanti fit-temperatura tal-ġisem (l-istudju AR033) jew b' riżultat pożittiv fl-analiżi tal-elettrokimiluminexxenza tal-antigen pożittiv (l-istudji AP204 u AP202).

² Il-valur p huwa minn Test ta' Boschloo b'naha waħda (b' modifika ta' Berger-Boos ta' gamma=0.001) meta mqabbel mal-plaċebo

³ Intervall ta' kunfidenza eżatt ta' 95 % ta' differenza fir-rati ta' sopravivenza

⁴ Sopravivenza vvalutata 28 wara l-isfida tal-ispori,

- Tfisser sinifikanza statistika fil-livell ta' 0.025

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' NYXTHRACIS f' wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni baċillari (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzat taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta' etika ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u ser tagġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-farmakokinetika ta' obiltoxaximab hija lineari fil-medda tad-doża ta' 4 mg/kg (0.25 darba l-inqas doża rakkomandata) sa 16 mg/kg wara għoti wiehed ġol-vini f'individwi b'saħħithom. Wara għoti wiehed ġol-vini ta' obiltoxaximab 16 mg/kg f'individwi umani b'saħħithom, irġiel u nisa, is- C_{max} u l- AUC_{inf} medji kienu ta' 400 ± 91.2 mcg/mL u 5170 ± 1360 mcg jum/mL, rispettivament. In-nofs ħajja ta' obiltoxaximab kienet ta' madwar 20 jum (medja).

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni medju ta' obiltoxaximab fi stat fiss kien ta' 79.7 ± 19.2 mL/kg u akbar mill-volum tal-plażma, u dan jissuġġerixxi xi distribuzzjoni tat-tessuti.

Bijotrasformazzjoni

Ma sar ebda studju formali tal-metaboliżmu b'obiltoxaximab.

Madankollu, id-dispożizzjoni ta' antikorpi monoklonali ġeneralment tinvolvi d-distribuzzjoni lil hinn mill-ispace vaskulari b'assorbiment potenzjali fit-tessuti, u kataboliżmu minn proteaži għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi li sussegwentement jiġu inkorporati fir-riżerva endoġena jew jiġu eliminati.

Eliminazzjoni

Il-valuri medji tat-tnehhija ta' obiltoxaximab kienu ta' 3.35 ± 0.932 mL/d/kg u ħafna iżgħar mir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, li jindikaw li prattikament ma hemm l-ebda tnehhija mill-kliewi ta' obiltoxaximab.

Popolazzjonijiet speċjali

Effetti tas-sess, l-età u r-razza

Il-PK ta' obiltoxaximab giet evalwata permezz ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni bl-użu ta' kampjuni tas-seru minn 370 individwu b'saħħithom li rċewew doża waħda ġol-vini f'4 provi kliniċi. Abbażi ta' din l-analiżi, is-sess (nisa kontra rġiel), ir-razza (mhux Kawkasi kontra Kawkasi), jew l-età (anzjani kontra żgħażaġh) ma kellhom ebda effett sinifikanti fuq il-parametri tal-PK għal obiltoxaximab. Madankollu, l-istudji kliniċi ta' obiltoxaximab ma inkludewx numru biżżejjed ta' individwi li għandhom 65 sena u aktar biex jiġi ddeterminat jekk il-PK tagħhom hijiex differenti minn individwi iżgħar fl-età. Mit-320 individwu fi studji kliniċi ta' obiltoxaximab, 9.4 % (30/320) kellhom 65 sena u aktar, filwaqt li 2 % (6/320) kellhom 75 sena u aktar.

Effetti relatati mad-daqs tal-ġisem

It-tnehhija f'piż tal-ġisem għoli (109 kg) kienet bejn wiehed u iehor 38 % oghla milli f'popolazzjoni ta' referenza. Wara dożaġġ ibbażat fuq il-piż (16 mg/kg) dan iwassal għal żieda fl- AUC_{inf} ta' 12 %, li mhix klinikament sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' obiltoxaximab ma gietx evalwata fit-tfal. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'Tabella 2 (sezzjoni 4.2) huma derivati minn simulazzjonijiet bl-użu ta' approċċ tal-PK tal-popolazzjoni maħsub biex jaqbel mal-esponiment osservat ta' adult għal obiltoxaximab b'doża ta' 16 mg/kg.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Leżjonijiet fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) (batterji, infjammazzjoni, emorraġija u xi kultant nekrozi) dehru fi fniek NZW infettati bl-antraċe li ma baqgħux hajjin u fil-makakki cynomolgus li ngħataw obiltoxaximab ġol-vini (≥ 4 mg/kg) jew kontroll meta giet ikkonfermata l-marda. Il-bidliet mikroskopiċi fl-animalli li ma baqgħux hajjin li rċevew obiltoxaximab kienu minhabba l-preżenza ta' batterji ekstrasvaskulari u mhux l-effett ta' obiltoxaximab. Ma giet identifikata l-ebda relazzjoni bejn id-doża u r-rispons għal istopatoloġija tal-moħħ. Ma dehret l-ebda leżjoni fil-moħħ relatata malt-trattament fi fniek NZW infettati bl-antraċe li baqgħu hajjin (f'jum 28) jew fil-makakki cynomolgus (sa jum 56) wara għoti wiehed ta' obiltoxaximab b'doži sa 16 mg/kg u sa 32 mg/kg/doża, rispettivament. Ma gie osservat l-ebda effett newrokomportattiv relatat ma' obiltoxamab f'makakki cynomolgus macaqs infettati bl-antraċe li baqgħu hajjin wara trattament b'obiltoxaximab.

Sar studju wiehed dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu fi fniek NZW tqal u b'saħħithom li ngħataw 4 doži ġol-vini ta' obiltoxaximab sa 32 mg/kg (darbtejn id-doża umana fuq bażi ta' mg/kg) fil-jiem tal-ġestazzjoni 6, 10, 13, u 17. Ma giet osservata l-ebda evidenza ta' ħsara lill-omm tqila jew lill-feti minhabba obiltoxaximab. L-esponiment kumulattivi fil-fnief NZW (10,000 mcg•jum/mL) fin-NOAEL ta' 32 mg/kg/doża (n=4 doži) ibbażati fuq jiem tal-AUC₀₋₁₅ kienu madwar darbtejn l-AUC medju kkombinat tal-irġiel u n-nisa umani bid-doża klinika ġol-vini ta' 16 mg/kg. Il-valuri tas-C_{max} wara 32 mg/kg/doża kienu ta' 1180 mcg•jum/mL.

Ma sarux studji b'obiltoxaximab dwar il-karċinogeniċità, l-effett tossiku fuq il-ġeni u l-fertilità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Istidina
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80 (E433)
Hydrochloric acid (E507, għall-aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (E524, għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawm imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

7 snin

Soluzzjoni dilwita f'borża tal-infuzjoni

Wara d-dilwizzjoni f'borża tal-infuzjoni, l-istabilità kimika, fiżika u mikrobika waqt l-użu ntweriet għal 8 sigħat f'temperatura tal-kamra (20°C – 25°C) jew fil-frigġ (2°C – 8°C).

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement, hlief jekk il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni/dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika.

Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna u l-kondizzjonijiet waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita f'siringa għall-infużjoni

Ladarba tkun giet ippreparata soluzzjoni dilwita ta' NYXTHRACIS, din għandha tingħata immedjatement u ma tinħazinx. Kwalunkwe prodott mhux użat għandu jintrema.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frیża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

600 mg/6 mL ta' konċentrat f'kunjett (hġieg tat-tip I) b'tapp tal-lastiku u b'għatu tal-polypropylene b'siġill tal-aluminju.

Pakkett fih kunjett wiehed.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali għar-rimi u għal immuniġġar ieħor

Struzzjonijiet importanti għall-preparazzjoni

- Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni għandu jiġi spezzjonat viżwalment għal frak u skulurament qabel ma jingħata. NYXTHRACIS huwa soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal safra ċara għal safra ċara fil-kannella li jista' jkun fiha ftit frak tal-proteina trasluċidi għal bojod (li jitnehhew b'filtrazzjoni f'linja).
- Armi l-kunjett jekk is-soluzzjoni tkun skulurata jew ikun fiha partiċelli barranin (ara sezzjoni 3).
- Thawwadx il-kunjett.

Preparazzjoni u dilwizzjoni fil-borża tal-infużjoni

1. Ikkalkula l-milligrammi ta' obiltoxaximab meħtieġa billi timmultiplika d-doża ta' mg/kg rakkomandata f'tabella 2 (ara sezzjoni 4.2) bil-piż tal-ġisem tal-pazjent individwali f'kilogrammi.
2. Ikkalkula l-volum meħtieġ f'millilitri ta' obiltoxaximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u numru ta' kunjetti meħtieġa għad-doża billi tiddividi d-doża kkalkulata f'milligrammi (pass 1) bil-konċentrazzjoni, 100 mg/mL. Kull kunjett uniku jippermetti l-ġoti ta' 6 mL ta' obiltoxaximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
3. Aghżel borża ta' infużjoni ta' daqs xieraq ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni. Iġbed volum ta' soluzzjoni mill-borża tal-infużjoni daqs il-volum ikkalkulat f'millilitri ta' obiltoxaximab fil-pass 2 ta' hawn fuq. Armi s-soluzzjoni li ngħibdet mill-borża tal-infużjoni.
4. Iġbed il-volum meħtieġ ta' obiltoxaximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (ikkalkolat mill-pass 2) mill-kunjett(i) ta' NYXTHRACIS. Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża li jifdal fil-kunjett(i) ta' NYXTHRACIS.
5. Ittrasferixxi l-volum meħtieġ ta' obiltoxaximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għall-borża magħżula tal-infużjoni.
6. Aqleb il-borża tal-infużjoni bil-mod ta' taħt fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawwadiex.
7. L-infużjoni għandha tingħata fuq perjodu ta' 90 minuta bir-rata tal-infużjoni deskritta f'tabella 3 (ara sezzjoni 4.2), bl-użu ta' filtru f'linja ta' 0.22 mikron.

8. Is-soluzzjoni ppreparata hija stabbli għal 8 sigħat mahżuna f'temperatura tal-kamra ta' 20°C sa 25°C jew 8 sigħat mahżuna fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Preparazzjoni u dilwizzjoni fis-siringa għall-infuzzjoni

1. Ikkalkula l-milligrammi ta' obiltoxaximab meħtieġa billi timmultiplika d-doża ta' mg/kg rakkomandata f'tabella 2 (ara sezzjoni 4.2) bil-piż tal-gisem tal-pazjent individwali f'kilogrammi.
2. Ikkalkula l-volum meħtieġ f'millilitri ta' obiltoxaximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni u numru ta' kunjetti meħtieġa għad-doża billi tiddividi d-doża kkalkulata f'milligrammi (pass 1) bil-konċentrazzjoni, 100 mg/mL. Kull kunjett uniku jippermetti l-ghoti ta' 6 mL ta' NYXTHRACIS konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni.
3. Aghżel siringa ta' daqs xierqa għall-volum totali tal-infuzzjoni li għandha tingħata.
4. Bl-użu ta' siringa magħżula u filtru f'linja ta' 0.22 mikron, iġbed il-volum meħtieġ ta' obiltoxaximab konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni (ikkalkulat mill-pass 2). Armi kwalunkwe porzjon li jkunx intuża li jifdal fil-kunjett(i) ta' NYXTHRACIS.
5. Iġbed ammont xieraq ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) biex tipprepara l-volum totali ta' infuzzjoni speċifikat f'tabella 2.
6. Hallat is-soluzzjoni bil-mod. Thawwadiex.
7. Ladarba tkun għet ippreparata soluzzjoni dilwita ta' obiltoxaximab, agħtiha immedjatement. Tahżinx soluzzjoni f'siringa. Armi l-prodott li ma jkunx intuża.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1485/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>, u fuq is-sit web tal- {u fuq is-sit elettroniku tal- {isem tal-Istat Membru/ Aġenzija (link)}>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi attiva/i

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
L-Istati Uniti tal-Amerka

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
L-Olanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġi vvalidat il-metodu tal-PK ta' obiltoxaximab (GCL-160) fis-seru uman, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati mill-validazzjoni tal-analiżi għall-aspetti li ġejjin qabel l-użu tal-analiżi għall-analiżi tal-kampjun għall-istudju kliniku AH501: interferenza minn PA (63 u 83), EF, LF u ADAs, u prestazzjoni tal-analiżi fis-seru emolitiku u lipemiku. Il-paralleliżmu għandu jitwettaq b'kampjuni magħmula mill-istudju ppjanat, open-label u fuq il-post AH501. Sabiex jiġi evalwat ir-rispons kliniku, is-sigurtà u t-tollerabbiltà, inkluż it-tul tal-marda u s-sopravivenza f'individwi b'każijiet suspettati, probabbli, jew ikkonfermati ta' antraċe li tittiehed man-nifs li ġew ittrattati b'obiltoxaximab, l-MAH għandu jwettaq, skont protokoll maqbul, u jissottometti r-riżultati tar-rapport finali għall-istudju ta' fażi 4, open-label u fuq il-post AH501 mal-okkorrenza ta' tifqigħa ta' antraċe fil-pajjiżi fejn obiltoxaximab huwa awtorizzat u disponibbli.	Għandu jiġi sottomess flimkien mar-rapport kliniku finali tal-istudju AH501 Għandhom jiġu sottomessi rapporti annwali Ir-rapport finali se jġi pprovdut mhux aktar tard minn 12-il xahar wara l-aħħar għoti ta' obiltoxaximab jew tal-aħħar għbir tad-data f'każ ta' għbir tad-data retrospettiva

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

NYXTHRACIS 100 mg/mL koncentrat sterili
obiltoxaximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

1 mL: 100 mg ta' obiltoxaximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: istidina, sorbitol, E433, hydrochloric acid, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
600 mg/6 mL
kunjett wieħed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
IV wara d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.
Thawdux.

Kodiċi QR għandha tiġi inkluża + www.obiltoxaximab-sfl.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1485/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

NYXTHRACIS 100 mg/mL koncentrat sterili
obiltoxaximab
IV wara d-dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

600 mg/6 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

NYXTHRACIS 100 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni obiltoxaximab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum NYXTHRACIS u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi NYXTHRACIS
3. Kif ser jingħata NYXTHRACIS
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen NYXTHRACIS
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum NYXTHRACIS u għalxiex jintuża

NYXTHRACIS fih is-sustanza attiva obiltoxaximab. Obiltoxaximab huwa antikorp monoklonali, tip ta' proteina li tehel ma' u tinattiva t-tossini prodotti mill-batterji li jikkawżaw l-antraċe.

NYXTHRACIS jintuża ma' mediċini antibijotiċi biex jittratta adulti u tfal bl-antraċe kkawżata mit-tehid tan-nifs tal-batterji (antraċe li tittiehed man-nifs).

NYXTHRACIS jista' jintuża wkoll jekk stajt ġejt f'kuntatt ma' batterji jew spori tal-antraċe iżda m'għandek l-ebda sintomu tal-marda, u jekk ma jkun hemm l-ebda trattament ieħor disponibbli u xieraq.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi NYXTHRACIS

Ma għandekx tingħata NYXTHRACIS

- jekk inti allergiku għal obiltoxaximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata NYXTHRACIS:

jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandek intolleranza ereditarja għal fructose (HFI), disturb ġenetiku rari, jew jekk it-tifel/tifla tiegħek ma jistax/tistax jibqa'/tibqa' jieħu/tieħu ikel jew xorb hekk minhabba li jhossu/thossha ma jiflaħx/tiflaħx, jirremetti/tirremetti jew ikollu/ikollha effetti mhux pjaċevoli bħal nefha fiż-żaqq, uġiġh fl-istonku jew dijarea.

Xi kultant reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jseħħu wara t-trattament b'NYXTHRACIS jistgħu jkunu severi. Tista' tingħata antistamina qabel ma tingħata NYXTHRACIS biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi.

Mediċini oħra u NYXTHRACIS

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Tista' tinghata antibijotiċi (eż. ciprofloxacina) biex jgħinu fit-trattament tal-antraċe li tittiehed man-nifs.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghatalek din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk NYXTHRACIS kistax ikun ta' ħsara għat-tarbija fil-ġuf tiegħek.

Mhux magħruf jekk NYXTHRACIS jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu jekk għandekx tredda' wara li tirċievi NYXTHRACIS.

Sewqan u thaddim ta' magni

NYXTHRACIS jista' jikkawża effetti sekondarji bħal uġiġ ta' ras, sturdament, gheja u rimettar. Dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

NYXTHRACIS fih sorbitol (E420)

Sorbitol huwa sors ta' fructose (tip ta' zokkor). Jekk inti (jew ibnek/bintek) għandek intolleranza ereditarja għal fructose (hereditary fructose intolerance - HFI), disturb ġenetiku rari, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li (jew it-tifel/tifla tiegħek) m'għandekx tinghata din il-mediċina. Pazjenti b' HFI ma jistgħux ikissru l-fructose, li jista' jikkawża effetti sekondarji serji.

Għandek tghid lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata din il-mediċina jekk inti (jew ibnek/bintek) għandek HFI jew jekk it-tifel/tifla tiegħek ma jistax/tistax jiehu/tiehu ikel jew xorb helu aktar għax ihossuom ma jifilhx, jirremettu jew ihossu effetti spjaċevoli bħal nefha, bugħawwieġ fl-istonku jew dijarea.

NYXTHRACIS fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 6 mL ta' NYXTHRACIS, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ser jinghata NYXTHRACIS

NYXTHRACIS ser jinghatalek minn tabib jew infermier. It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jikkalkula d-doża skont il-piż tiegħek (jew tat-tifel/tifla tiegħek).

It-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek ser ihejji l-mediċina għall-infużjoni.

Is-soluzzjoni ta' NYXTHRACIS ser tinghata bħala infużjoni (dripp) fuq perjodu ta' 90 minuta go vana, ġeneralment fid-driegħ tiegħek. Ser tiġi mmonitorjat waqt li tinghata NYXTHRACIS u wkoll għal mill-inqas siegħa wara l-infużjoni.

Qabel ma tinghata NYXTHRACIS, ġeneralment tinghata mediċini biex jipprevjenu jew inaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-persuna li tagħtik l-infużjoni minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Hakk, raxx, qtugħ ta' nifs jew tharhir – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva).

Effetti sekondarji ohra b'NYXTHRACIS jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Ugiġħ ta' ras
- Sogħla
- Ugiġħ fis-sit tal-infużjoni
- Hakk, raxx tal-ġilda, inkluz raxx imqabbeż bil-hakk (horriqija)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Reazzjonijiet allergiċi
- Sturdament
- Tnemnim
- Sensittività viżwali għad-dawl (fotofobija)
- Skumdità fil-widnejn
- Irritazzjoni fil-grizmejn
- Vuċi harxa
- Kongestjoni tas-sinus
- Qtugħ ta' nifs
- Ugiġħ fix-xufftejn
- Ekżema, tqaxxir tal-ġilda
- Kontrazzjonijiet involontarji tal-muskolu, spażmi tal-muskolu
- Gheja
- Tertir ta' bard (sensazzjoni ta' kesħa)
- Skumdità fis-sider
- Ugiġħ b'mod ġenerali, u ugiġħ li jaffettwa r-riġlejn/id-dirġajn, is-sider, ix-xedax, il-muskoli, il-ligamenti, l-għeruq, jew l-għadam
- Nefha, ugiġħ jew flebite (vini infjammati) fis-sit tal-infużjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen NYXTHRACIS

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahžen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara d-dilwizzjoni f'borża tal-infużjoni, l-istabilità kimika, fiżika u mikrobika waqt l-użu ntweriet għal 8 sigħat f'temperatura tal-kamra ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) jew fil-friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Wara d-dilwizzjoni ta' NYXTHRACIS f'siringa għall-infużjoni, din għandha tingħata immedjatament u ma tinħazinx. Kwalunkwe prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih NYXTHRACIS

- Is-sustanza attiva hi obiltoxaximab. Kull mL ta' konċentrat fih 100 mg ta' obiltoxaximab. Kunjett wiehed ta' 6 mL fih 600 mg ta' obiltoxaximab.
- L-eċċipjenti l-ohra huma istidina, sorbitol (E420), polysorbate 80 (E433), hydrochloric acid (E507) u sodium hydroxide (E524). Ara wkoll sezzjoni 2 "NYXTHRACIS fih sorbitol".

Kif jidher NYXTHRACIS u l-kontenut tal-pakkett

NYXTHRACIS huwa konċentrat għal soluzzjoni ċar għal opalexxenti, bla kulur għal isfar ċar għal isfar ċar fil-kannella.

NYXTHRACIS huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

Manifattur

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta' etika kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif mehtieg.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

Iktar tagħrif: www.obiltoxaximab-sfl.eu Kodiċi QR għandu jiġi inkluz