

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține obiltoxaximab 100 mg.
Un flacon de 6 ml conține obiltoxaximab 600 mg.

Obiltoxaximabul este produs în celule murine GS-NS0 de mielom prin tehnologia ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Un ml de concentrat conține sorbitol 36 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).
NYXTHRACIS este o soluție de la limpede la opalescentă, de la incoloră la gălbuie sau ușor maroniu-gălbuie care poate conține o serie de particule proteice cu aspect de la transparent la alb (care vor fi îndepărtate prin filtrarea la nivelul liniei de perfuzie) cu valoarea pH de 5,5 și valoarea osmolalității între 277 și 308 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NYXTHRACIS este indicat în combinație cu antimicrobiene adecvate pentru tratamentul antraxului de inhalație cauzat de *Bacillus anthracis* la toate categoriile de vârstă (vezi pct. 5.1).

NYXTHRACIS este indicat pentru a asigura profilaxia post-expunere împotriva antraxului de inhalație la toate categoriile de vârstă, în cazul în care nu există alte opțiuni terapeutice sau nu sunt adecvate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

NYXTHRACIS trebuie administrat imediat ce starea clinică o impune.

Tratamentul farmacologic și monitorizarea adecvate trebuie să fie întotdeauna disponibile în cazul în care, după administrarea de NYXTHRACIS survine un eveniment de tip anafilaxie.

Doze

Doza recomandată de NYXTHRACIS la pacienți adulți cu greutatea de minimum 40 kg este de 16 mg/kilogram greutate corporală administrată în perfuzie intravenoasă unică. Doza recomandată de

NYXTHRACIS la pacienți adulți cu greutatea sub 40 kg este de 24 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă unică.

Înainte de administrarea de NYXTHRACIS se recomandă premedicație cu un antihistaminic (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pentru ajustări ale dozei din cauza reacțiilor asociate administrării în perfuzie (RAP) vezi tabelul 1.

Tabelul 1: Ajustări ale dozei de obiltoxaximab din cauza reacțiilor asociate administrării în perfuzie

Severitatea RAP	Ajustarea dozei
Reacție asociată administrării în perfuzie de grad 1-3	Se oprește perfuzia cu obiltoxaximab și se administrează tratament de susținere. În cazul primei apariții a unui eveniment de grad 3 de tip respirație șuierătoare, bronhospasm sau urticarie generalizată, obiltoxaximabul se oprește definitiv. În cazul recidivei unui eveniment de grad 2 de tip respirație șuierătoare sau urticarie sau al recidivei oricăror simptome de grad 3, obiltoxaximabul se oprește definitiv. În celelalte situații, după remisiunea completă a simptomelor, perfuzia se poate relua cu o viteză cu 50 % mai mică decât viteza utilizată înainte de oprirea perfuziei. În absența unor simptome asociate administrării în perfuzie, viteza de administrare a perfuziei este descrisă în tabelul 3. Se va administra premedicație.
Reacție asociată administrării în perfuzie de grad 4	Se oprește imediat perfuzia cu obiltoxaximab. Se administrează tratament de susținere. Obiltoxaximabul se oprește definitiv.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Doza recomandată la copii și adolescenți se stabilește în funcție de greutate, așa cum se arată în tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate de obiltoxaximab la copii și adolescenți (doze stabilite în funcție de greutatea corporală)

Greutate corporală (kg)	Doză (mg/kg greutate corporală)
> 40	16
> 15 până la 40	24
≤ 15	32

Mod de administrare

Obiltoxaximabul se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 90 de minute.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Nu se agită flaconul. Obiltoxaximabul se diluează în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile înainte de administrarea în perfuzie intravenoasă (vezi pct. 6.6).

Obiltoxaximabul diluat pentru administrare în perfuzie intravenoasă se administrează în perfuzie cu durată de 90 de minute, la viteza de perfuzare descrisă în tabelul 3, folosind o pungă de perfuzie sau o seringă pentru perfuzie și un filtru încorporat cu dimensiunea de 0,22 microni.

Pacienții trebuie monitorizați atent pentru a se depista semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate pe toată durata perfuziei și timp de minimum o oră după administrare (vezi pct. 4.4). În cazul apariției reacțiilor asociate administrării în perfuzie se procedează conform indicațiilor din tabelul 1.

Linia intravenoasă se va spăla cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) pentru preparate injectabile după încheierea perfuziei intravenoase.

Tabelul 3: Doza, volumul perfuzabil total și viteza administrării în perfuzie de obiltoxaximabul în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală (kg) (doze stabilite în funcție de greutatea corporală)	Volum perfuzabil total (ml) (pungă sau seringă pentru perfuzie)*	Viteza administrării în perfuzie (ml/oră)
> 40 kg sau adult (16 mg/kg)		
> 40	250	167
> 15 kg și 40 kg (24 mg/kg)		
31 - 40	250	167
16 - 30	100	67
≤15 kg (32 mg/kg greutate corporală)		
11 - 15	100	67
5 - 10	50	33,3
3,1 - 4,9	25	17
2,1 - 3	20	13,3
1,1 - 2	15	10
≤1	7	4,7

*Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului și utilizarea pungii sau seringii pentru perfuzie înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate administrării în perfuzie, reacții de hipersensibilitate și anafilaxie

Reacțiile asociate administrării în perfuzie/de hipersensibilitate au fost observate frecvent în studiile clinice efectuate cu obiltoxaximab la subiecți sănătoși. Din cauza riscului de apariție a reacțiilor severe sau anafilaxiei, obiltoxaximabul se administrează în unități monitorizate de personal instruit, având la dispoziție dotările necesare pentru a gestiona anafilaxia. Pacienții trebuie monitorizați atent pe toată durata administrării perfuziei și timp de minimum o oră după administrare.

Având în vedere că studiile clinice au fost efectuate la voluntari sănătoși, perfuziile cu obiltoxaximab au fost oprite în momentul apariției oricărui tip de reacție. Pe baza experienței asociate utilizării altor anticorpi monoclonali în tratamentul unor afecțiuni severe, în general administrarea perfuziilor poate fi finalizată în cazul în care se procedează corespunzător. În cazul apariției reacțiilor asociate administrării în perfuzie se procedează conform indicațiilor din tabelul 1.

Înainte de administrarea de obiltoxaximab se recomandă premedicație cu un antihistaminic, cum este difenhidramină (vezi pct. 4.2). În studiile clinice efectuate cu obiltoxaximab, difenhidramina a fost administrată cu 30 de minute înainte de administrarea obiltoxaximabului. Premedicația cu un antihistaminic nu are efect de prevenție a anafilaxiei și poate ascunde sau amâna debutul simptomelor reacțiilor de hipersensibilitate.

Meningita din antrax

Obiltoxaximabul nu traversează bariera hematoencefalică și nu poate fi utilizat în prevenirea sau în tratamentul meningitei care apare ca o complicație a antraxului.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii privind profilul de siguranță sau farmacodinamica al obiltoxaximabului la copii și adolescenți (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni cu rezultatele testelor de laborator

Expunerea la NYXTHRACIS poate interfera cu testele serologice corelate cu antraxul.

Sorbitol

Un ml de NYXTHRACIS conține 36 mg de sorbitol (vezi pct. 2 și 6.1).

Utilizarea medicamentelor care conțin sorbitol poate fi letală în cazul administrării pe cale intravenoasă la subiecți cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Obiltoxaximab nu se administrează la pacienți cu IEF cu excepția situațiilor în care este absolut necesar din cauza situației clinice și nu există alte alternative. Se va face o anamneză detaliată a simptomelor IEF la fiecare pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Sugarii și copiii de vârstă foarte mică (cu vârsta sub 2 ani) au un risc aparte, deoarece este posibil să nu fi fost încă diagnosticați cu IEF.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 6 ml, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ciprofloxacină

Într-un studiu privind interacțiunile medicamentoase, 40 de subiecți au primit o doză unică de obiltoxaximab, administrată în monoterapie sau concomitent cu ciprofloxacină. Douăzeci de subiecți au primit obiltoxaximab administrat în monoterapie, iar 20 de subiecți au primit obiltoxaximab asociat cu ciprofloxacină timp de 9 zile. Administrarea de obiltoxaximab 16 mg/kg în perfuzie intravenoasă înainte de administrarea perfuziei intravenoase cu ciprofloxacină sau de administrarea orală, de două ori pe zi, de ciprofloxacină comprimate nu a influențat profilul farmacocinetic al obiltoxaximabului. În mod similar, obiltoxaximabul nu a influențat profilul farmacocinetic al ciprofloxacinăi administrate pe cale orală sau intravenoasă.

Nu s-au efectuat alte studii privind interacțiunile. Deoarece obiltoxaximabul este un anticorp monoclonal, riscul de interacțiuni este redus.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea obiltoxaximabului la femeile gravide sunt inexistente, însă se știe faptul că IgG umană traversează placenta.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea NYXTHRACIS în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă obiltoxaximabul se excretă în laptele uman. Se cunoaște că IgG umană se excretă în laptele uman în primele zile după naștere și scade până la concentrații mici imediat după aceasta. În consecință, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții alăptați pe durata acestui scurt interval de timp. Ulterior, utilizarea obiltoxaximabului poate fi avută în vedere în timpul alăptării numai dacă starea clinică impune tratamentul.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea cu obiltoxaximab.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Obiltoxaximabul poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje deoarece, după administrarea de NYXTHRACIS, ar putea surveni cefalee, amețeli, oboseală și vărsături (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării de obiltoxaximab a fost studiată numai la subiecți adulți sănătoși.

Siguranța obiltoxaximabului a fost evaluată la 320 de subiecți sănătoși (cu vârsta între 18 și 79 de ani) tratați cu una sau două doze de 16 mg/kg administrate intravenos în trei studii clinice.

Per total, 250 din cei 320 de subiecți au primit o doză unică de 16 mg/kg de obiltoxaximab. Reacții adverse asociate cu hipersensibilitatea (inclusiv erupții cutanate tranzitorii) au apărut la 9 % (22/250) din acești subiecți și s-a înregistrat un caz de anafilaxie în timpul perfuziei. Administrarea perfuziei a fost întreruptă la 3 % (8/250) din cauza reacțiilor de hipersensibilitate sau anafilaxiei.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost cefalee (4 %, 9/250), prurit (4 %, 9/250) și urticarie (2 %, 6/250).

Cele mai frecvente reacții adverse observate pe durata primelor trei ore după inițierea administrării perfuziei au fost prurit (n=7; 2,8 %), urticarie (n=6; 2,4 %), cefalee (n=4; 1,6 %), erupție cutanată tranzitorie (n=3; 1,2 %), tuse (n=3; 1,2 %), amețeli (n=3; 1,2 %) (include amețeală și amețeală posturală).

Următoarele reacții adverse severe au apărut pe durata primelor trei ore după administrarea perfuziei: urticarie (n=1, 0,4 %), prurit (n=1, 0,4 %) și dursalgie (n=1, 0,4 %).

Reacția adversă observată cel mai frecvent în intervalul cuprins între 3 și 24 de ore după inițierea administrării perfuziei a fost cefalee (n=3; 1,2 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse observate în asociere cu obiltoximab la cei 250 de subiecți sănătoși care au primit o doză intravenoasă unică de 16 mg/kg obiltoximab, grupate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 4: Reacțiile adverse raportate la subiecții adulți sănătoși

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții anafilactice Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală Amețeală posturală Hipoestezie
Tulburări oculare		Fotofobie
Tulburări acustice și vestibulare		Disconfort la nivelul urechii
Tulburări vasculare		Flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Iritație faringiană Disfonie Congestie sinusală Dispnee
Tulburări gastrointestinale		Dureri la nivelul buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, urticarie, erupție cutanată tranzitorie	Dermatită alergică Erupție cutanată tranzitorie generalizată Exfolierea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri la nivelul extremităților Spasme musculare Contracții musculare involuntare Dureri la nivelul maxilarelor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul administrării perfuziei	Durere Disconfort toracic Frisoane Oboseală Edem la locul administrării perfuziei Angină pectorală de altă cauză, diferită de cea cardiacă Sensibilitate Durere la nivelul locului de înțepare în venă

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Hipersensibilitate și anafilaxie

Reacțiile adverse raportate la cei 8 subiecți la care administrarea perfuziei cu obiltoximab a fost întreruptă din cauza unor posibile reacții de hipersensibilitate au inclus urticarie, erupții cutanate tranzitorii, tuse, prurit, amețeli, iritație faringiană, disfonie, dispnee și disconfort la nivel toracic. Restul subiecților cu reacții de hipersensibilitate au prezentat cu precădere simptome cutanate cum sunt prurit și erupții cutanate tranzitorii, iar 6 subiecți au raportat tuse. Evenimentul de tip anafilaxie a fost caracterizat de erupție cutanată tranzitorie cu aspect de urticarie difuză, pruriginoasă, aproape generalizată, inclusiv la nivelul cefei, toracelui, spatelui, abdomenului, membrilor superioare și inferioare, dispnee și tuse.

Nu au existat dovezi că reacțiile de hipersensibilitate și erupțiile cutanate tranzitorii au fost provocate de eliberarea de citokine; nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale acestora din urmă.

Imunogenitate

Formarea de anticorpi anti-obiltoxaximab a fost evaluată la toți subiecții care au primit una sau două doze de obiltoxaximab în trei studii clinice. Opt subiecți [2,5 % (8/320)] care au primit cel puțin o doză intravenoasă de obiltoxaximab au prezentat răspuns prin anticorpi anti-tratament (AAT) asociat tratamentului pozitiv. Din punct de vedere cantitativ, titrurile au fost reduse, variind între 1:20 și 1:320. Nu au existat dovezi ale modificării profilului farmacocinetic sau profilului de toxicitate la subiecții cu răspuns de tip AAT.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista semnele sau simptomele evenimentelor adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Seruri imune și imunoglobuline, imunoglobuline specifice, codul ATC: J06BB22

Mecanism de acțiune

Obiltoxaximabul este un anticorp monoclonal care leagă antigenul protector (AP) al *B. anthracis*. Obiltoxaximabul inhibă legarea AP de receptorii de la nivelul celulelor, împiedicând pătrunderea în celulă a factorului letal al antraxului și a factorului edematos, cele două enzime din componența toxinei specifice antraxului cu rol în medierea efectelor patogene ale acesteia.

Efecte farmacodinamice

Valoarea constantei de disociere (K_d) pentru afinitatea de legare a obiltoxaximabului de AP liber este de 0,33 nM.

In vitro, obiltoxaximabul se leagă de AP de la nivelul tulpinilor Ames, Vollum și Sterne de *B. anthracis*. Epitopul de pe AP la nivelul căruia se leagă obiltoxaximabul este întâlnit în cazul tulpinilor de *B. anthracis* pentru care există raportări.

Studiile efectuate *in vitro* în cadrul unui test celular, care utilizează macrofage murine, sugerează că obiltoxaximabul neutralizează efectele toxice ale toxinei letale, o combinație de AP și factor letal.

Studiile efectuate *in vivo* pentru evaluarea eficacității la iepuri New Zealand White (NZW) și macaci cynomolgus supuși unui test de provocare pe cale inhalatorie cu spori de tulpină Ames de *B. anthracis* au demonstrat o creștere dependentă de doză a supraviețuirii după tratamentul cu obiltoxaximab. Expunerea la spori de *B. anthracis* a dus la creșterea concentrațiilor serice de AP la iepurii NZW și la maimuțele cynomolgus. După tratamentul cu obiltoxaximab, s-a înregistrat o scădere a concentrațiilor

de AP la majoritatea animalelor supraviețuitoare. Concentrațiile de AP la animalele la care s-a folosit placebo au crescut până la decesul acestora.

Eficacitate

Deoarece nu este fezabil sau etic să se efectueze studii clinice controlate cu antrax de inhalatie la subiecți umani, eficacitatea obiltoxaximabului administrat în monoterapie comparativ cu placebo în tratamentul antraxului de inhalatie se bazează pe studii de evaluare a eficacității efectuate la iepuri NZW și macaci cynomolgus.

În aceste studii, s-a efectuat test de provocare a animalelor cu spori de *B. anthracis* sub formă de aerosoli (tulpina Ames) la aproximativ 200xLD₅₀ cărora ulterior li s-a administrat tratament cu obiltoxaximab la repere temporale diferite. În studiile privind tratamentul antraxului de inhalatie, animalelor li s-a administrat tratament după debutul semnelor sau simptomelor clinice de antrax sistemic. În studiile de profilaxie post-expunere, animalele au fost tratate după expunerea la *B. anthracis*, însă înainte de apariția simptomatologiei. Macacii cynomolgus au fost tratați la momentul obținerii rezultatelor pozitive la testul seric de electrochemiluminescență (ECL) pentru AP al *B. anthracis* la un interval mediu de aproximativ 40 de ore după provocarea cu *B. anthracis*. În studiile privind tratamentul efectuate pe iepuri NZW, animalele au fost tratate după un test pozitiv prin ECL pentru PA sau creșterea persistentă a temperaturii corporale peste nivelul inițial, la un interval mediu de aproximativ 30 de ore după provocare. Supraviețuirea a fost evaluată la 28 de zile după provocare cu *B. anthracis* în studiile descrise în continuare.

Eficacitatea unei singure doze intravenoase de obiltoxaximab utilizat în monoterapie pentru tratamentul antraxului de inhalatie a fost evaluată în cadrul unui studiu efectuat la iepuri NZW și a trei studii efectuate la macac cynomolgus (AP202, AP204 și AP301); toate studiile au fost controlate cu placebo, randomizate și efectuate în conformitate cu bunele practici de laborator. Studiile AR033, AP202 și AP301 au fost efectuate în manieră oarbă; studiul AP204 a fost efectuat cu mascarea grupului.

Tabelul 5: Rate de supraviețuire în studiile efectuate cu monoterapie pentru evaluarea eficacității cu obiltoxaximab (16 mg/kg)

		Proportia supravietuirii la finalul studiului [% (supravietuitori/n)]		Valoare p ²	ÎI 95 % ³
		Placebo	Obiltoxaximab 16 mg/kg		
Tratament - iepuri NZW					
Studiul AR033 ¹	0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290 - 0,861)	
Tratament - macaci cynomolgus					
Studiul AP204 ¹	6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089 - 0,681)	
Studiul AP202 ¹	0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079 - 0,587)	
Profilaxie post-expunere – macaci cynomolgus					
Studiul AP301 ⁴	18 ore post-expunere	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471 - 1,000)
	24 ore post-expunere	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230 - 0,996)
	36 ore post-expunere	--	50 % (3/6)	0,0345	(-0,037 - 0,882)

ÎI: Interval de încredere

¹ Supraviețuirea evaluată la 28 de zile după provocarea cu spori indică faptul că toate animalele randomizate au fost pozitive pentru bacteriemie înainte de tratament, iar tratamentul a fost inițiat în

urma unei creșteri semnificative a temperaturii corporale (studiul AR033) sau a unui rezultat pozitiv al testului de depistare a antigenului protector prin electrochemiluminescență (studiile AP204 și AP202).

² Valoarea p se bazează pe testul Boschloo unidirecțional (cu modificare de tip Berger-Boos a $\alpha = 0,001$) comparativ cu placebo

³ Valoarea exactă a intervalului de încredere 95 % pentru diferența asociată ratelor de supraviețuire

⁴ Supraviețuirea evaluată la 28 de zile de la provocarea cu spori,

- denotă semnificație statistică la un nivel de 0,025

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu NYXTHRACIS la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției provocate de bacil (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica obiltoxaximabului este lineară pentru un interval de doze cuprins între 4 mg/kg (de 0,25 ori doza minimă recomandată) și 16 mg/kg după administrare unică în perfuzie intravenoasă la subiecți sănătoși. După administrarea unică în perfuzie intravenoasă de obiltoxaximab în doză de 16 mg/kg la subiecți sănătoși de ambele sexe, valoarea medie a C_{max} și a ASC_{inf} a fost de $400 \pm 91,2$ mcg/ml și, respectiv, 5170 ± 1360 mcg·zi/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică a obiltoxaximabului a fost de aproximativ 20 de zile (medie).

Distribuție

Valoarea medie a volumului de distribuție a obiltoxaximabului la starea de echilibru a fost de $79,7 \pm 19,2$ ml/kg și a depășit valoarea volumului plasmatic, ceea ce sugerează un anumit grad de distribuție tisulară.

Metabolizare

Nu s-au efectuat studii formale privind metabolizarea cu obiltoxaximab.

Cu toate acestea, în general, distribuția anticorpilor monoclonali implică distribuție în afara spațiului vascular însoțită de preluare potențială la nivel tisular și catabolizarea de către proteaze în peptide de dimensiuni mici și aminoacizi care sunt ulterior încorporați în rezervorul endogen sau excretați.

Eliminare

Valorile medii corespunzătoare eliminării obiltoxaximabului au fost de $3,35 \pm 0,932$ ml/zi/kg și mult mai mici decât rata de filtrare glomerulară, ceea ce indică faptul că, practic, clearance-ul obiltoxaximabului nu este mediat renal.

Grupe speciale de pacienți

Efectul sexului, vârstei și rasei

Profilul farmacocinetic al obiltoxaximabului a fost evaluat printr-o analiză farmacocinetică populațională care a utilizat probe serice provenite de la 370 de subiecți sănătoși care au primit o doză intravenoasă unică în cadrul a 4 studii clinice. Pe baza acestei analize, sexul (femei față de bărbați), rasa (non-caucazieni față de caucazieni) sau vârsta (vârstnici față de tineri) nu au avut efecte

semnificative asupra parametrilor de farmacocinetică ai obiltoxaximabului. Cu toate acestea, studiile clinice efectuate cu obiltoxaximab nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a stabili dacă există diferențe de farmacocinetică față de subiecții de vârstă mai tânără. Dintre cei 320 de subiecți înrolați în studiile clinice efectuate cu obiltoxaximab, 9,4 % (30 din 320) aveau vârsta de 65 ani și peste, iar 2 % (6 din 320) aveau vârsta de 75 ani și peste.

Efecte corelate cu constituția fizică

Clearance-ul corespunzător unor valori mari ale greutății corporale (109 kg) a fost cu aproximativ 38 % mai mare decât în populația de referință. Utilizarea dozării în funcție de greutatea corporală (16 mg/kg) determină creșterea cu 12 % a ASC_{inf} , care nu este relevantă din punct de vedere clinic.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic pentru obiltoxaximab nu a fost evaluat la copii și adolescenți. Recomandările privind stabilirea dozelor din tabelul 2 (pct. 4.2) sunt derivate din simulări care utilizează o strategie de farmacocinetică populațională concepută pentru a corespunde expunerii observate la adulți la obiltoxaximab administrat în doză de 16 mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special la om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Leziunile la nivelul sistemului nervos central (SNC) (prezența bacteriilor, inflamație, hemoragie și ocazional necroză) au fost observate la iepuri NZW și macaci cynomolgus infectați cu antrax care au decedat, cărora li s-a administrat intravenos obiltoxaximab (în doză ≥ 4 mg/kg) sau agentul control la momentul confirmării bolii. Modificările microscopice la animalele care au decedat și cărora li s-a administrat obiltoxaximab au fost provocate de prezența bacteriilor extravasculare și nu de efectul obiltoxaximabului. Nu s-a identificat o relație doză-răspuns pentru rezultatele histopatologice la nivel cerebral. Nu s-au evidențiat leziuni cerebrale asociate tratamentului la iepurii NZW (la ziua 28) sau maimuțele cynomolgus (până la ziua 56) infectați cu antrax și care au supraviețuit după o administrare unică de obiltoxaximab în doze de până la 16 mg/kg și, respectiv, până la 32 mg/kg/doză. După tratamentul cu obiltoxaximab, nu s-au observat efecte neuro-comportamentale asociate cu obiltoxaximab la maimuțele cynomolgus infectate cu antrax și care au supraviețuit.

S-a efectuat un singur studiu privind dezvoltarea embrionară și fetală la iepuroaice NZW sănătoase gestante cărora li s-au administrat 4 doze intravenoase de obiltoxaximab de până la 32 mg/kg (de 2 ori mai mari decât doza administrată la om stabilită pe baza greutății corporale exprimată în mg/kg) în zilele 6, 10, 13 și 17 ale gestației. Nu s-au observat dovezi ale unor efecte nocive la femelele gestante sau efecte nocive fetale din cauza obiltoxaximabului. Expunerile cumulative la iepurii NZW (10 000 mcg•zi/ml) la un nivel la care nu se observă niciun efect advers de 32 mg/kg/doză (n=4 doze) pe baza $ASC_{0-15zile}$ au fost de aproximativ două ori mai mari decât valoarea medie a ASC cumulate observate la om pentru ambele sexe corespunzătoare unei doze clinice intravenoase de 16 mg/kg. Valorile C_{max} după o doză de 32 mg/kg au fost de 1180 mcg•zi/ml.

Nu s-au efectuat studii cu obiltoxaximab privind carcinogenitatea, genotoxicitatea și fertilitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Acid clorhidric (E507, pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (E524, pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu poate fi amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

7 ani

Soluție diluată în punga pentru perfuzie

După diluare în punga pentru perfuzie, stabilitatea chimică, fizică și microbiană în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 8 ore la temperatura camerei (20°C – 25°C) sau în condițiile păstrării la frigider (2°C – 8°C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de primă deschidere/reconstituire/diluare elimină riscurile de contaminare microbiană.

Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluție diluată în seringă pentru perfuzie

După pregătirea soluției diluate de NYXTHRACIS, aceasta se administrează imediat și nu se depozitează. Orice medicament neutilizat trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

600 mg/6 ml de concentrat în flacon (sticlă de tip I) cu dop de cauciuc și capac din polipropilenă cu capsă de aluminiu.

Cutia conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni importante referitoare la pregătire

- Înainte de administrare, concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie inspectat vizual pentru a detecta prezența unor eventuale particule sau modificări de culoare. NYXTHRACIS este o soluție de la limpede la opalescentă, de la incoloră la gălbuie sau ușor maroniu-gălbuie care poate conține o serie de particule proteice cu aspect de la transparent la alb (care vor fi îndepărtate prin filtrarea la nivelul liniei de perfuzie).
- În cazul în care soluția prezintă modificări de culoare sau particule străine, flaconul trebuie eliminat (vezi pct. 3).
- A nu se agita flaconul.

Pregătirea și diluarea în punga pentru perfuzie

1. Se calculează cantitatea necesară de obiltoxaximab exprimată în miligrame înmulțind doza recomandată (mg/kg) din tabelul 2 (vezi pct. 4.2) cu valoarea individuală a greutateii corporale a pacientului exprimată în kilograme.
2. Se calculează volumul necesar exprimat în mililitri de obiltoxaximab concentrat pentru soluție perfuzabilă și numărul de flacoane necesare pentru doză prin împărțirea dozei calculate exprimate în miligrame (etapa 1) la concentrație, 100 mg/ml. Fiecare flacon permite administrarea a 6 ml de obiltoxaximab concentrat pentru soluție perfuzabilă.
3. Se alege o pungă de perfuzie cu dimensiunea adecvată de soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %). Se extrage un volum de soluție din punga pentru perfuzie egal cu volumul calculat exprimat în mililitri de obiltoxaximab în etapa 2 de mai sus. Se elimină soluția care a fost extrasă din punga pentru perfuzie.
4. Se extrage volumul necesar de obiltoxaximab concentrat pentru soluție perfuzabilă (calculat la etapa 2) din flaconul (flacoanele) de NYXTHRACIS. Cantitatea neutilizată rămasă în flaconul (flacoanele) de NYXTHRACIS trebuie aruncată.
5. Se transferă volumul necesar de obiltoxaximab concentrat pentru soluție perfuzabilă în punga pentru perfuzie aleasă.
6. Se răstoarnă ușor punga pentru perfuzie pentru a omogeniza soluția. A nu se agita.
7. Perfuzia se administrează timp de 90 de minute la viteza de perfuzare descrisă în tabelul 3 (vezi pct. 4.2), folosind un filtru încorporat cu dimensiunea de 0,22 microni.
8. Soluția pregătită este stabilă timp de 8 ore în condițiile păstrării la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau timp de 8 ore în condițiile păstrării la frigider (2°C - 8°C).

Pregătirea și diluarea în seringă pentru perfuzie

1. Se calculează cantitatea necesară de obiltoxaximab exprimată în miligrame înmulțind doza recomandată (mg/kg) din tabelul 2 (vezi pct. 4.2) cu valoarea individuală a greutateii corporale a pacientului exprimată în kilograme.
2. Se calculează volumul necesar exprimat în mililitri de obiltoxaximab concentrat pentru soluție perfuzabilă și numărul de flacoane necesare pentru doză prin împărțirea dozei calculate exprimate în miligrame (etapa 1) la concentrație, 100 mg/ml. Fiecare flacon permite administrarea a 6 ml de NYXTHRACIS concentrat pentru soluție perfuzabilă.
3. Se alege o seringă cu dimensiunea adecvată pentru volumul total al perfuziei care urmează să fie administrată.
4. Folosind seringă aleasă și o linie de perfuzie cu filtru încorporat cu dimensiunea de 0,22 microni, se extrage volumul necesar de obiltoxaximab concentrat pentru soluție perfuzabilă (calculat la etapa 2). Cantitatea neutilizată rămasă în flaconul (flacoanele) de NYXTHRACIS trebuie aruncată.
5. Se extrage o cantitate adecvată de soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru pregătirea volumului total pentru perfuzie indicat în tabelul 2.
6. Se omogenizează cu grijă soluția. A nu se agita.
7. După pregătirea soluției diluate de Obiltoxaximab, aceasta se administrează imediat. A nu se depozita soluția în seringă. Medicamentul rămas neutilizat trebuie eliminat.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1485/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu> și pe site-ul {numele Agenției SM (link)}.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-
AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a valida metoda de determinare a parametrilor de farmacocinetică a obiltoxaximabului (GCL-160) în ser de proveniență umană, DAPP trebuie să depună rezultatele validării testului pentru următoarele aspecte înainte de utilizarea testului pentru analiza probelor pentru studiul clinic AH501: interferența din partea AP (63 și 83), FE, FL și anticorpilor antimedicament și performanța testului în ser cu interferență asociată hemolizei și lipemiei. Se va efectua o evaluare paralelă cu probele provenite din studiul AH501 cu medicație cunoscută, privind practica clinică. Pentru a evalua răspunsul clinic, siguranța și tolerabilitatea, inclusiv evoluția bolii și supraviețuirea la subiecții cu suspiciune, probabilitate sau confirmare de antrax de inhalatie tratați cu obiltoxaximab, DAPP va derula, cu respectarea protocolului convenit, și va depune rezultatele raportului final pentru studiul AH501 de fază 4, cu medicație cunoscută, privind practica clinică în condițiile apariției unui focar de antrax în țările în care obiltoxaximabul este autorizat și disponibil.	Se va depune împreună cu raportul clinic final al studiului AH501 Rapoarte anuale care trebuie depuse Raportul final va fi furnizat la maximum 12 luni după ultima administrare de obiltoxaximab sau ultima înregistrare a datelor în cazul colectării retrospective a datelor.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE AMBALAJ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrat steril
obiltoxaximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml: obiltoxaximab 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, sorbitol, E433, acid clorhidric, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
600 mg/6 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
IV după diluare.
Numai pentru o singură utilizare.
A nu se agita.

Cod QR ce urmează a fi introdus + www.obiltoxaximab-sfl.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1485/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrat steril
obiltoxaximab
IV după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

600 mg/6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă obiltoxaximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NYXTHRACIS și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze NYXTHRACIS
3. Cum se administrează NYXTHRACIS
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NYXTHRACIS
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NYXTHRACIS și pentru ce se utilizează

NYXTHRACIS conține substanța activă obiltoxaximab. Obiltoxaximabul este un anticorp monoclonal, un tip de proteină care se leagă de toxinele produse de bacteria care provoacă antraxul și determină inactivarea lor.

NYXTHRACIS este utilizat în asociere cu medicamente antibiotice pentru a trata adulți și copii care suferă de antrax provocat de pătrunderea bacteriei pe cale respiratorie (antrax de inhalație).

NYXTHRACIS poate fi utilizat și dacă este posibil ca dumneavoastră să fi intrat în contact cu bacteria sau sporii bacteriei care provoacă antraxul, însă nu aveți simptome ale bolii, precum și în cazul în care nu există alt tratament disponibil și potrivit.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze NYXTHRACIS

Nu trebuie să vi se administreze NYXTHRACIS

- dacă sunteți alergic la obiltoxaximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze NYXTHRACIS, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți (sau copilul dumneavoastră are) o intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară, sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece i se face greață, are vărsături sau îi provoacă efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe abdominale sau diaree.

Uneori, reacțiile alergice care pot apărea după tratamentul cu NYXTHRACIS pot fi grave. Este posibil ca, înainte de administrarea de NYXTHRACIS să vi se administreze un antihistaminic, pentru a reduce riscul de reacții alergice.

NYXTHRACIS împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Este posibil să vi se administreze antibiotice (cum este ciprofloxacina) pentru a ajuta la tratamentul antraxului de inhalație.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu se știe dacă NYXTHRACIS poate dăuna fătului.

Nu se știe dacă NYXTHRACIS trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă mai puteți alăpta după ce vi se administrează NYXTHRACIS.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

NYXTHRACIS poate provoca reacții adverse cum sunt cefalee, amețeli, oboseală și vărsături. Acest lucru poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

NYXTHRACIS conține sorbitol (E420)

Sorbitolul este o sursă de fructoză (un tip de zahăr). Dacă aveți (sau copilul dumneavoastră are) o intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară, medicul dumneavoastră poate decide că acest medicament este contraindicat pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Organismul pacienților cu IEF nu poate descompune fructoza, ceea ce poate provoca reacții adverse grave.

Înainte de a primi acest medicament, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți (sau copilul dumneavoastră are) IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate consuma alimente sau băuturi dulci deoarece i se face greață, are vărsături sau îi provoacă efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe abdominale sau diaree.

NYXTHRACIS conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon de 6 ml de NYXTHRACIS, adică practic "nu conține sodiu".

3. Cum se administrează NYXTHRACIS

NYXTHRACIS vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. Medicul sau asistentă medicală va calcula doza pe baza greutății dumneavoastră (sau a copilului dumneavoastră).

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistentă medicală va pregăti medicamentul pentru perfuzie. Soluția de NYXTHRACIS va fi administrată prin perfuzie intravenoasă (picurare în venă) cu durată de 90 de minute, de obicei de la nivelul brațului. Veți fi supravegheat pe durata administrării perfuziei cu NYXTHRACIS și, de asemenea, timp de cel puțin o oră după încheierea acesteia.

Înainte de a vi se administra NYXTHRACIS, vi se vor administra de obicei medicamente pentru a preveni sau reduce riscul apariției de reacții alergice.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau persoanei care vă administrează perfuzia în cazul în care observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Mâncărime, erupție pe piele, dificultăți de respirație sau respirație șuierătoare – acestea ar putea fi semne de apariție a unei reacții alergice (de hipersensibilitate).

Alte reacții adverse ale NYXTHRACIS includ:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- Dureri de cap
- Tuse
- Durere la locul administrării perfuziei
- Mâncărime, erupție pe piele, inclusiv erupție care este vizibilă pe piele și este însoțită de mâncărimi (urticarie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Reacții alergice
- Amețeală
- Senzație de amorțeală
- Sensibilitatea ochilor la lumină (fotofobie)
- Disconfort la nivelul urechii
- Irritație în gât
- Răgușeală
- Congestie sinusală
- Dificultăți de respirație
- Dureri la nivelul buzelor
- Eczemă, exfolierea pielii
- Contractii ale mușchilor, spasme ale mușchilor
- Oboseală
- Frisoane (senzație de frig)
- Disconfort toracic
- Senzație de durere generală și durere de mâini și picioare, piept, maxilar, mușchi, ligamente, tendoane sau oase
- Umflare la locul administrării perfuziei, durere la locul administrării perfuziei sau flebită (inflamația venelor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NYXTHRACIS

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După diluare în punga pentru perfuzie, stabilitatea chimică, fizică și microbiană în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de 8 ore la temperatura camerei (20°C – 25°C) sau în condițiile păstrării la frigider (2°C – 8°C).

După diluarea NYXTHRACIS într-o seringă pentru perfuzie, aceasta se administrează imediat și nu se depozitează. Orice medicament neutilizat trebuie aruncat.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NYXTHRACIS

- Substanța activă este obiltoximabul. Un ml de concentrat conține obiltoximab 100 mg. Un flacon de 6 ml conține obiltoximab 600 mg.
- Celelalte componente sunt histidină, sorbitol (E420), polisorbit 80 (E433), acid clorhidric (E507) și hidroxid de sodiu (E524). Vezi și pct. 2 „NYXTHRACIS conține sorbitol”.

Cum arată NYXTHRACIS și conținutul ambalajului

NYXTHRACIS este un concentrat pentru soluție de la limpede la opalescentă, de la incolor la gălbui sau ușor maroniu-gălbui.

NYXTHRACIS este ambalat în cutii cu 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach

Germania

Fabricantul

AcertiPharma B.V.

Boschstraat 51

4811 GC, Breda

Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Informații suplimentare: www.obiltoxaximab-sfl.eu Cod QR ce urmează a fi introdus