

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento j€ n.º autorizado

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pedese aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 100 mg de obiltoxaximab.
Um frasco para injecções de 6 ml contém 600 mg de obiltoxaximab.

O obiltoxaximab é produzido em células de mieloma GS-NS0 de murino por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de concentrado contém 36 mg de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).
NYXTHRACIS é uma solução lípida a opalescente, incolor a amarelo pálido a amarelo-acastanhado pálido que pode conter algumas partículas proteínicas translúcidas a brancas (que serão removidas por filtração em linha) com um pH de 5,5 e uma osmolalidade de 277 – 308 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

NYXTHRACIS está indicado, em associação com medicamentos antibacterianos adequados, em todos os grupos etários para o tratamento de antraz por inalação causado por *Bacillus anthracis* (ver secção 5.1).

NYXTHRACIS está indicado em todos os grupos etários para a profilaxia pós-exposição de antraz por inalação quando as terapêuticas alternativas não são adequadas ou não estão disponíveis (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

NYXTHRACIS deve ser administrado assim que seja clinicamente indicado.

Deverá dispor-se sempre de supervisão clínica e tratamento médico adequado para utilização imediata, no caso de ocorrer um acontecimento anafilóico após a administração de NYXTHRACIS.

Posologia

A dose recomendada de NYXTHRACIS em doentes adultos que pesam, pelo menos, 40 kg é uma perfusão intravenosa única de 16 mg/kg de peso corporal (pc). A dose recomendada de

NYXTHRACIS em doentes adultos que pesam menos de 40 kg uma perfusão intravenosa única de 24 mg/kg pc.

Recomenda-se a administração com um anti-histamínico antes da administração de NYXTHRACIS (ver secções 4.4 e 4.8).

Para modificações da dose em caso de reações relacionadas com a perfusão (RRP), ver tabela 1.

Tabela 1: Modificações da dose de obiltoxaximab devido a reações relacionadas com a perfusão

Gravidade da RRP	Modificação da dose
Reação relacionada com a perfusão de Grau 1-3	A perfusão de obiltoxaximab deve ser interrompida e deve ser administrado tratamento de suporte. O obiltoxaximab deve ser descontinuado permanentemente ao primeiro episódio de pieira, broncospasmo ou urticária generalizada de Grau 3. O obiltoxaximab deve ser descontinuado permanentemente caso haja recorrência de pieira ou urticária de Grau 2, ou recorrência de qualquer sintoma de Grau 3. De outro modo, após resolução dos sintomas, retomar a perfusão a 50% da velocidade de perfusão atingida antes da interrupção. Na ausência de sintomas relacionados com a perfusão a velocidade de perfusão descrita na tabela 3. Deve ser administrada a medicação
Reação relacionada com a perfusão de Grau 4	A perfusão de obiltoxaximab deve ser interrompida imediatamente. Deve ser administrado tratamento de suporte. O obiltoxaximab deve ser descontinuado permanentemente.

Populações especiais

Idosos

Pacientes com idade > 65 anos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A dose recomendada para doentes pediátricos baseia-se no peso, tal como apresentado na tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Dose pediátrica recomendada de obiltoxaximab (dosagem com base no peso)

Peso corporal [kg]	Dose [mg/kg pc]
> 40	16
> 15 a 40	24
15 ou menos	32

Modo de administração

O obiltoxaximab deve ser administrado por perfusão intravenosa durante 90 minutos.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O frasco para injeções não deve ser agitado. Antes da administração como uma perfusão intravenosa, o obiltoxaximab deve ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 6.6).

A perfusão intravenosa de obiltoxaximab diluída deve ser perfundida durante 90 minutos com a velocidade de perfusão descrita na tabela 3, utilizando um saco de perfusão ou uma seringa para perfusão e um filtro em linha de 0,22 micrometros.

Os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais e sintomas de hipersensibilidade ao longo da perfusão e durante, pelo menos, uma hora após a administração (ver secção 4.4). As reações relacionadas com a perfusão devem ser tratadas conforme descrito na tabela 1.

A linha deve ser irrigada com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) no final da perfusão intravenosa.

Tabela 3: Dose de obiltoxaximab, volume total de perfusão e velocidade de perfusão por peso corporal

Peso corporal [kg] (dosagem com base no peso)	Volume total de perfusão [ml] [saco ou seringa para perfusão]*	Velocidade de perfusão [ml/h]
> 40 kg ou adulto (16 mg/kg pc)		
> 40	250	167
> 15 kg a 40 kg (24 mg/kg pc)		
31 a 40	250	167
16 a 30	100	67
15 kg ou menos (32 mg/kg pc)		
11 a 15	100	67
5 a 10	50	33,3
3,1 a 4,9	25	17
2,1 a 3	20	13,3
1,1 a 2	15	10
1 ou menos	7	4,7

* Para instruções sobre a diluição do medicamento e a utilização do saco ou da seringa para perfusão antes da administração ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão hipersensibilidade e anafilaxia

Foram frequentemente observadas reações relacionadas com a perfusão hipersensibilidade durante os ensaios clínicos realizados com obiltoxaximab em indivíduos saudáveis. Devido ao risco de reações graves ou anafilaxia, o obiltoxaximab deve ser administrado em locais monitorizados por pessoal formado e equipado para tratar a anafilaxia. Os doentes devem ser monitorizados atentamente ao longo do período de perfusão e durante, pelo menos, uma hora após a administração.

Uma vez que os ensaios clínicos foram realizados em voluntários saudáveis, as perfusões de obiltoxaximab foram interrompidas no início de qualquer reação. Com base na experiência com outros anticorpos monoclonais utilizados no tratamento de situações clínicas graves, as perfusões podem ser

geralmente conclusões se tratadas adequadamente. As reações relacionadas com a perfusão devem ser tratadas conforme descrito na tabela 1.

Recomenda-se a pré-medicação com um anti-histamínico, por ex. difenidramina, antes da administração de obiltoxaximab (ver secção 4.2). Foi administrada difenidramina 30 minutos antes do tratamento com obiltoxaximab em ensaios clínicos realizados com obiltoxaximab. A pré-medicação com um anti-histamínico não previne a anafilaxia e pode mascarar ou atrasar o aparecimento dos sintomas de hipersensibilidade.

Meningite por antraz

O obiltoxaximab não atravessa a barreira hematoencefálica e não previne ou trata a meningite por antraz.

População pediátrica

Não existem estudos de segurança ou farmacocinética do obiltoxaximab na população pediátrica (ver secção 5.2).

Interações com os testes laboratoriais

A exposição a NYXTHRACIS pode interferir com os testes serológicos para o antraz.

Sorbitol

Cada ml de NYXTHRACIS contém 36 mg de sorbitol (ver secções 2 e 6.1). Os medicamentos que contêm sorbitol podem ser fatais se forem administrados por via intravenosa a indivíduos com intolerância hereditária à frutose (IHF). O obiltoxaximab não deve ser utilizado em indivíduos com IHF, a menos que exista uma enorme necessidade clínica e não existam alternativas disponíveis. Tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado este medicamento.

Os bebés e as crianças pequenas (com menos de 2 anos de idade) estão particularmente em risco, uma vez que podem ainda não ter sido diagnosticados com IHF.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada frasco para injetáveis de 6 ml, ou seja, praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ciprofloxacina

Num estudo de interação foi administrada uma dose única de obiltoxaximab em monoterapia ou coadministrada com ciprofloxacina em 40 indivíduos. Vinte indivíduos receberam obiltoxaximab em monoterapia e 20 indivíduos receberam obiltoxaximab mais ciprofloxacina durante 9 dias. A administração de uma perfusão intravenosa de 16 mg/kg de obiltoxaximab antes da perfusão intravenosa de ciprofloxacina ou da ingestão de comprimidos orais de ciprofloxacina duas vezes por dia não alterou a farmacocinética do obiltoxaximab. Do mesmo modo, o obiltoxaximab não alterou a farmacocinética da ciprofloxacina administrada por via oral ou intravenosa.

Não foram realizados outros estudos de interação. Uma vez que o obiltoxaximab é um anticorpo monoclonal, o risco de interação é baixo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de obiltoxaximab em mulheres grávidas; no entanto, sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, prefere-se evitar a utilização de NYXTHRACIS durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o obiltoxaximab é excretado no leite humano. Sabe-se que a IgG humana é excretada no leite materno durante os primeiros dias após o parto, diminuindo para concentrações baixas pouco tempo depois. Consequentemente, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes amamentados durante este pequeno período. Posteriormente, pode considerar-se a utilização de obiltoxaximab durante a amamentação mas apenas se necessário do ponto de vista clínico.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com o obiltoxaximab.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O obiltoxaximab pode ter uma influência ligeira sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que podem ocorrer cefaleias, tonturas, fadiga e vómitos após a administração de NYXTHRACIS (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança do obiltoxaximab foi estudada apenas em indivíduos adultos saudáveis.

A segurança do obiltoxaximab foi avaliada em 320 indivíduos saudáveis (com idades compreendidas entre os 18 e os 79 anos) tratados com uma ou duas doses intravenosas de 16 mg/kg em três estudos clínicos.

Globalmente, 250 dos 320 indivíduos receberam uma dose única de 16 mg/kg de obiltoxaximab. Ocorreram reações adversas relacionadas com hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea) em 9% (22/250) destes indivíduos, com um caso de anafilaxia que ocorreu durante a perfusão. A perfusão foi descontinuada em 3% (8/250) devido a hipersensibilidade ou anafilaxia.

As reações adversas notificadas mais frequentemente foram cefaleias (4%, 9/250), prurido (4%, 9/250) e urticária (2%, 6/250).

As reações adversas observadas mais frequentemente nas primeiras três horas após o início da perfusão foram prurido (n=7; 2,8%), urticária (n=6; 2,4%), cefaleia (n=4; 1,6%), erupção cutânea (n=3; 1,2%), tosse (n=3; 1,2%), tonturas (n=3; 1,2%) (inclui tonturas e tonturas posturais).

As seguintes reações adversas graves ocorreram nas três primeiras horas após a perfusão: urticária (n=1, 0,4%), prurido (n=1, 0,4%) e dor nas costas (n=1, 0,4%).

A reação adversa observada mais frequentemente nas 3 a 24 horas após o início da perfusão foi cefaleia (n=3; 1,2%).

Tabela de reações adversas

A tabela 4 apresenta as reações adversas observadas com obiltoxaximab em 250 indivíduos humanos saudáveis que receberam uma dose intravenosa única de 16 mg/kg de obiltoxaximab, por Classe de Sistemas de órgãos e frequência.

A frequência foi classificada em classes de frequência em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4: Reações adversas notificadas em indivíduos adultos saudáveis

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário		Reação anafilática Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas Tonturas posturais Hipoestesia
Afeções oculares		Fotofobia
Afeções do ouvido e do labirinto		Desconforto no ouvido
Vasculopatias		Flebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Irritação da garganta Disfonia Congestão sinusal Dispneia
Doenças gastrointestinais		Dor nos braços
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, urticária, erupção cutânea	Dermatite alérgica Erupção cutânea generalizada Esfoliação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas extremidades Espasmos musculares Contraturas musculares Dor no maxilar
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da perfusão	Dor Desconforto no peito Arrepios Fadiga Inchaço no local da perfusão Dor torácica não cardíaca Sensibilidade Dor no local de punção do vaso

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade e anafilaxia

As reações adversas notificadas nos 8 indivíduos nos quais a perfusão de obiltoxaximab foi descontinuada devido a possível hipersensibilidade incluíam urticária, erupção cutânea, tosse, prurido, tonturas, irritação da garganta, disfonia, dispneia e desconforto no peito. Os restantes indivíduos com hipersensibilidade apresentaram predominantemente sintomas relacionados com a pele, tais como prurido e erupção cutânea, e 6 indivíduos notificaram tosse. O acontecimento anafilático caracterizou-se por uma erupção cutânea urticária prurida difusa na maior parte do corpo, incluindo pescoço, peito, costas, abdômen, braços e pernas, dispneia e tosse.

Não houve evidência de que as reações de hipersensibilidade e as erupções cutâneas tenham sido desencadeadas pela libertação de citocinas; não foram observadas alterações clinicamente significativas nas citocinas.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos anti-obiltoxaximab foi avaliado em todos os indivíduos que receberam doses únicas e duplas de obiltoxaximab em estudos clínicos. Oito indivíduos (2,5% (8/320)) que receberam pelo menos uma dose intravenosa de obiltoxaximab foram positivos para uma resposta de anticorpos anti-terapêuticos (AAT) emergente do tratamento. Os títulos quantitativos eram baixos,

variando entre 1:20 e 1:320. Não houve evidência de alteração da farmacocinética ou do perfil de toxicidade em indivíduos com uma resposta AAT.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pedem-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser monitorizados relativamente a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Soro imunológico e imunoglobulinas, imunoglobulinas específicas, código ATC: J06BB22

Mecanismo de ação

O obiltoximab é um anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno protetor (AP) de *B. anthracis*. O obiltoximab inibe a ligação do AP aos seus recetores celulares, impedindo a entrada intracelular do fator letal do antraz e do fator do edema, os componentes enzimáticos da toxina responsáveis pelos efeitos patogénicos da toxina do antraz.

Efeitos farmacodinâmicos

O obiltoximab liga-se ao AP livre com uma constante de dissociação de equilíbrio de afinidade (Kd) de 0,33 nM.

In vitro, o obiltoximab liga-se ao AP das estirpes Ames, Vollum e Sterne de *B. anthracis*. O epítipo no AP ao qual o obiltoximab se liga é conservado entre as estirpes notificadas de *B. anthracis*.

Estudos *in vitro* realizados num ensaio baseado em células, utilizando macrófagos de murino, sugerem que o obiltoximab neutraliza os efeitos tóxicos da toxina letal, uma combinação de AP + fator letal.

Estudos de eficácia *in vivo* em coelhos da raça Nova Zelândia branca (*New Zealand White*, NZW) e macacos cinomolgos expostos a esporos da estirpe Ames de *B. anthracis* pela via inalatória mostraram um aumento dependente da dose na sobrevivência após tratamento com obiltoximab. A exposição aos esporos de *B. anthracis* resultou no aumento das concentrações de AP no soro de coelhos NZW e de macacos cinomolgos. Após tratamento com obiltoximab, verificou-se uma diminuição nas concentrações de AP na maioria dos animais sobreviventes. As concentrações de AP nos animais que receberam placebo aumentaram até à morte.

Eficácia

Uma vez que não é possível ou não é ético realizar ensaios clínicos controlados em seres humanos com antraz por inalação, a eficácia do obiltoximab administrado em monoterapia em comparação com placebo para o tratamento de antraz por inalação baseia-se em estudos de eficácia realizados em coelhos NZW e macacos cinomolgos.

Nestes estudos, os animais foram expostos a esporos aerossolizados de *B. anthracis* (estirpe Ames) a aproximadamente 200xLD₅₀ e, posteriormente, tratados com obiltoximab em diferentes pontos

temporais. Nos estudos de tratamento de antraz por inalação os animais receberam tratamento após apresentarem sinais clínicos ou sintomas de antraz sistémico. Em estudos de profilaxia pré-expositiva os animais foram tratados após exposição a *B. anthracis*, mas antes do desenvolvimento dos sintomas. Os macacos cinomolgos foram tratados no momento de um ensaio de eletroquimioluminescência (ECL) serológico positivo para AP de *B. anthracis* num tempo médio de aproximadamente 40 horas após exposição a *B. anthracis*. Em estudos de tratamento com coelhos NZW, os animais foram tratados após um ensaio ECL positivo para AP ou elevação sustentada da temperatura corporal acima dos valores basais, num tempo médio de aproximadamente 30 horas após exposição. A sobrevivência foi avaliada 28 dias após exposição a *B. anthracis* nos estudos descritos abaixo.

A eficácia de uma dose intravenosa única de obiltoximab em monoterapia para o tratamento de antraz por inalação foi avaliada num estudo com coelhos NZW e em três estudos com macacos cinomolgos (AP202, AP204 e AP301); todos os estudos foram controlados com placebo, aleatorizados e realizados em conformidade com as BPL. Os estudos AR033, AP202 e AP301 foram realizados em ocultação e o estudo AP204 foi realizado em ocultação para o grupo.

Tabela 5: Taxas de sobrevivência em estudos de eficácia em monoterapia com obiltoximab (16 mg/kg)

		Proporção de sobrevivência no final do estudo (% [sobreviventes/n])		valor de p ²	IC 95 % ³
		Placebo	Obiltoximab 16 mg/kg		
Tratamento - coelhos NZW					
Estudo AR033 ¹		0 (0/13)	61,5% (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)
Tratamento - Macacos cinomolgos					
Estudo AP204 ¹		6% (1/16)	46,7% (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)
Estudo AP202 ¹		0 (0/17)	31,3% (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)
Profilaxia pré-expositiva – Macacos cinomolgos					
Estudo AP301 ⁴	18 h após exposição	0 (0/6)	100% (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 h após exposição	--	83% (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)
	36 h após exposição	--	50% (3/6)	0,0345	(-0,037, 0,882)

IC: Intervalo de confiança

¹ Sobrevivência avaliada 28 dias após exposição aos esporos, todos os animais aleatorizados positivos para bacteremia antes do tratamento, tratamento desencadeado por um aumento significativo da temperatura corporal (estudo AR033) ou por um resultado positivo no ensaio de eletroquimioluminescência para o antígeno protetor (estudos AP204 e AP202).

² O valor de p deriva do teste de Boschloo unilateral (com modificação de Berger -Boos do gama=0,001) em comparação com o placebo

³ Intervalo de confiança de 95% exato da diferença nas taxas de sobrevivência

⁴ Sobrevivência avaliada 28 dias após exposição aos esporos,

ε Denota significado estatístico no nível 0,025

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com NYXTHRACIS em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção bacilar (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença e por razões técnicas.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A farmacocinética do obiltoxaximab é linear ao longo do intervalo de doses de 4 mg/kg (0,25 vezes a dose mais baixa recomendada) a 16 mg/kg após administração intravenosa única em indivíduos saudáveis. Após administração intravenosa única de 16 mg/kg de obiltoxaximab em indivíduos saudáveis, homens e mulheres, a C_{max} e a AUC_{inf} médias foram de $400 \pm 91,2$ mcg/ml e de 5170 ± 1360 mcg·dia/ml, respetivamente. A semivida do obiltoxaximab foi de aproximadamente 20 dias (média).

Distribuição

O volume de distribuição médio do obiltoxaximab no estado estacionário foi de $79,7 \pm 19,2$ ml/kg e superior ao volume plasmático, sugerindo alguma distribuição tecidual.

Biotransformação

Não foram realizados estudos formais do metabolismo com o obiltoxaximab.

No entanto, a disposição dos anticorpos monoclonais envolve geralmente a distribuição para a parte do espaço vascular com potencial captação para os tecidos, e o catabolismo por proteases em pequenos peptídeos e aminoácidos que são posteriormente incorporados no pool endógeno ou excretados.

Eliminação

Os valores médios de depuração do obiltoxaximab foram de $3,35 \pm 0,932$ ml/d/kg e muito inferiores à taxa de filtração glomerular, indicando que não existe praticamente qualquer depuração renal do obiltoxaximab.

Populações especiais

Efeitos do sexo, idade e raça

A farmacocinética do obiltoxaximab foi avaliada através de uma análise farmacocinética da população utilizando amostras de soro de 370 indivíduos saudáveis que receberam uma dose intravenosa única ao longo de 4 ensaios clínicos. Com base nesta análise, o sexo (feminino versus masculino), a raça (não caucasiana versus caucasiana) ou a idade (idosos versus jovens) não tiveram efeitos significativos nos parâmetros farmacocinéticos do obiltoxaximab. No entanto, os estudos clínicos do obiltoxaximab não incluíam um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se a sua farmacocinética difere dos indivíduos mais jovens. Dos 320 indivíduos em estudos clínicos do obiltoxaximab, 9,4% (30/320) tinham 65 anos ou mais, ao passo que 2% (6/320) tinham 75 anos ou mais.

Efeitos relacionados com o tamanho do corpo

A depuração com um peso corporal elevado (109 kg) foi aproximadamente 38% superior à observada numa população de referência. Após dosagem com base no peso (16 mg/kg), isto resulta num aumento de 12% na AUC_{inf} , o que não é clinicamente significativo.

População pediátrica

A farmacocinética do obiltoxaximab não foi avaliada em crianças. As recomendações posológicas na Tabela 2 (secção 4.2) derivam de simulações que utilizam uma abordagem farmacocinética da

população concebida para corresponder à exposição obiltoxaximab no adulto observada com uma dose de 16 mg/kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Foram observadas lesões no sistema nervoso central (SNC) (bactérias, inflamação, hemorragia e, ocasionalmente, necrose) em coelhos NZW e macacos cinomolgos não sobreviventes infetados por cpvtc | "swg" tgedgtc o "qdknvqzck o cd"*6 mg/kg) por via intravenosa ou controlo no momento da confirmação da doença. As alterações microscópicas nos animais não sobreviventes que receberam obiltoxaximab deveram-se à presença de bactérias extravasculares e não ao efeito do obiltoxaximab. Não foi identificada qualquer relação de resposta à dose para histopatologia cerebral. Não foram observadas lesões cerebrais relacionadas com o tratamento em coelhos NZW (no dia 28) ou macacos cinomolgos (até ao dia 56) sobreviventes infetados por antraz após uma administração única de obiltoxaximab em doses até 16 mg/kg e até 32 mg/kg/dose, respetivamente. Não foram observados efeitos neurocomportamentais relacionados com o obiltoxaximab em macacos cinomolgos sobreviventes infetados por antraz após o tratamento com obiltoxaximab.

Foi realizado um único estudo de desenvolvimento embrio- fetal em coelhas NZW prenhas e saudáveis às quais foram administradas 4 doses intravenosas de obiltoxaximab até 32 mg/kg (2 vezes a dose para seres humanos numa base de mg/kg) nos dias 6, 10, 13 e 17 de gestação. Não foi observada qualquer evidência de danos para a mãe prenha ou para os fetos devido ao obiltoxaximab. As exposições cumulativas em coelhos NZW (10 000 mcg•dia/ml) ao NOAEL de 32 mg/kg/dose (n=4 doses) com base na AUC₀₋₁₅ dias foram aproximadamente duas vezes a AUC média combinada masculina e feminina humana à dose intravenosa clínica de 16 mg/kg. Os valores da C_{max} após uma dose de 32 mg/kg foram de 1180 mcg•dia/ml.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, genotoxicidade e fertilidade com o obiltoxaximab.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Sorbitol (E420)
Polissorbato 80 (E433)
Ácido clorídrico (E507, para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (E524, para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

7 anos

Solução diluída no saco de perfusão

A estabilidade química, física e microbiana durante a utilização por 8 horas a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) ou no frigorífico (2 °C – 8 °C).

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o modo de abertura/reconstituição exclua os riscos de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Solução diluída em seringa para perfusão

Uma vez preparada uma solução diluída de NYXTHRACIS, esta deve ser administrada imediatamente e não deve ser conservada. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

600 mg/6 ml de concentrado em frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha de borracha e tampa de polipropileno com selo de alumínio.

A embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de preparação importantes

- € O concentrado para solução injetável deve ser inspecionado visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração de NYXTHRACIS. Uma solução límpida a opalescente, incolor a amarelo pálido a amarelo-acastanhado pálido que pode conter algumas partículas proteínicas translúcidas a brancas (que serão removidas por filtração em linha).
- € Elimine o frasco para injetáveis se a solução apresentar descoloração ou contiver partículas estranhas (ver secção 3).
- € Não agitar o frasco para injetáveis.

Preparação e diluição no saco de perfusão

1. Calcule os miligramas de obiltoxaximab necessários multiplicando a dose mg/kg recomendada indicada na tabela 2 (ver secção 4.2) pelo peso corporal do doente em quilogramas.
2. Calcule o volume necessário em mililitros de obiltoxaximab concentrado para solução para perfusão e o número de frascos para injetáveis necessários para a dose dividindo a dose calculada em miligramas (passo 1) pela concentração 100 mg/ml. Cada frasco para injetáveis permite a administração de 6 ml de obiltoxaximab concentrado para solução para perfusão.
3. Selecione um saco de perfusão de tamanho adequado de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Retire do saco de perfusão um volume de solução igual ao volume calculado em mililitros de obiltoxaximab no passo 2. Rejeite a solução que foi retirada do saco de perfusão.
4. Retire o volume necessário de obiltoxaximab concentrado para solução para perfusão (calculado a partir do passo 2) do(s) frasco(s) para injetáveis de NYXTHRACIS. Rejeite qualquer porção não utilizada remanescente no(s) frasco(s) para injetáveis de NYXTHRACIS.

5. Transfira o volume necessário de obiltoxaximab concentrado para solução para perfusão para o saco de perfusão selecionado.
6. Inverta cuidadosamente o saco de perfusão para misturar a solução. Não agitar.
7. A perfusão deve ser administrada durante 90 minutos com a velocidade de perfusão descrita na tabela 3 (ver secção 4.2), utilizando um filtro em linha de 0,22 micron.
8. A solução para perfusão deve ser preparada durante 8 horas conservada à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C ou durante 8 horas conservada no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.

Preparação e diluição em seringa para perfusão

1. Calcule os miligramas de obiltoxaximab necessários multiplicando a dose mg/kg recomendada indicada na tabela 2 (ver secção 4.2) pelo peso corporal do doente em quilogramas.
2. Calcule o volume necessário em mililitros de obiltoxaximab concentrado para solução para perfusão e o número de frascos para injeções necessários para a dose dividindo a dose calculada em miligramas (passo 1) pela concentração 100 mg/ml. Cada frasco para injeções permite a administração de 6 ml de NYXTHRACIS concentrado para solução para perfusão.
3. Selecione uma seringa de tamanho adequado para o volume total de perfusão a ser administrado.
4. Utilizando a seringa selecionada e um filtro em linha de 0,22 micron, retire o volume necessário de obiltoxaximab concentrado para solução para perfusão (calculado a partir do passo 2). Rejeite qualquer porção não utilizada remanescente no(s) frasco(s) para injeções de NYXTHRACIS.
5. Retire uma quantidade adequada de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para preparar o volume total de perfusão especificado na tabela 2.
6. Misture suavemente a solução. Não agitar.
7. Uma vez preparada uma solução diluída de obiltoxaximab, administrar imediatamente. Não conservar a solução na seringa. Eliminar o medicamento não utilizado.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
 Marie-Curie-Strasse 8
 79539 Litzach
 Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1485/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização 18 de novembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no site da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> >.g"pq"u"lkq"fc"kpvgtpgv"fq*c-" }pqo e da agência (link)}>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PREVENÇÃO -AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Os Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

€ **Relatório periódico de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

€ **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- € A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- € Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício - risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

E. OBRIGATÓRIAS ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PREVENÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 26/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<p>Para validar o método farmacocinético do obiltoxaximab (GCL - 160) em soro humano, o titular da AIM deve apresentar os resultados da validação do ensaio para os seguintes aspetos antes da utilização do ensaio para análise de amostras no estudo clínico AH501: interferência por AP (63 e 83), FE, FA e ADA, e desempenho do ensaio em soro hemolítico e lipídico. O paralelismo deve ser efetuado com amostras incorridas do estudo de campo AH501 sem ocultação prevista.</p> <p>Para avaliar a resposta clínica, a segurança e a tolerabilidade, incluindo o curso da doença e a sobrevivência em indivíduos com casos suspeitos, prováveis ou confirmados de antraz por inalação tratados com obiltoxaximab, o titular da AIM deve realizar, de acordo com um protocolo acordado, e apresentar os resultados do relatório final para o estudo de campo AH501 sem ocultação de fase 4, após a ocorrência de um surto de antraz nos países onde o obiltoxaximab está autorizado e disponível.</p>	<p>A apresentar juntamente com o relatório clínico final do estudo AH501</p> <p>Relatórios anuais a apresentar</p> <p>O relatório final será apresentado no prazo máximo de 12 meses após a primeira administração de obiltoxaximab ou a primeira recolha de dados em caso de recolha de dados retrospectivos</p>

Medicamento j€ n.º autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento j€ n.º autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrado estéril
obiltoxaximab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml: 100 mg de obiltoxaximab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, sorbitol, E433, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
600 mg/6 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
IV após diluição
Apenas para uma única utilização
Não agitar.

Código QR a incluir + www.obiltoxaximab-sfl.eu

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Löffelzach
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1485/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

REGULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrado estéril
obiltoxaximab
IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para uma única utilização

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

600 mg/6 ml

6. OUTROS

Medicamento JSC n.º autorizado

Medicamento j€ n.º autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão obiltoxaximab

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é NYXTHRACIS e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber NYXTHRACIS
3. Como se lhe administrado NYXTHRACIS
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NYXTHRACIS
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é NYXTHRACIS e para que é utilizado

NYXTHRACIS contém a substância ativa obiltoxaximab. O obiltoxaximab é um anticorpo monoclonal, um tipo de proteína que se liga e inativa as toxinas produzidas pelas bactérias que causam antraz.

NYXTHRACIS é utilizado com medicamentos antibióticos para o tratamento de adultos e crianças com antraz causado pela inalação da bactéria (antraz por inalação).

NYXTHRACIS também pode ser utilizado se tiver entrado em contacto com a bactéria ou com esporos de antraz, mas não apresenta quaisquer sintomas da doença e se não existir outro tratamento disponível e adequado.

2. O que precisa de saber antes de receber NYXTHRACIS

Não lhe deve ser administrado NYXTHRACIS

- se tem alergia ao obiltoxaximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado NYXTHRACIS :

- se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, ou se o seu filho deixou de poder ingerir alimentos ou bebidas doces, porque se sente enjoado, com vómitos ou se fica com efeitos desagradáveis como inchaço, dores de estômago ou diarreia.

As reações alérgicas que podem ocorrer após o tratamento com NYXTHRACIS podem, por vezes, ser graves. Pode ser-lhe administrado um anti-histamínico antes de receber NYXTHRACIS para reduzir o risco de reações alérgicas.

Outros medicamentos e NYXTHRACIS

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Podem ser-lhe administrados antibióticos (por ex., ciprofloxacina) para ajudar no tratamento do antraz por inalação.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou está a planear engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento.

Desconhece-se se NYXTHRACIS pode prejudicar o feto.

Desconhece-se se NYXTHRACIS passa para o leite materno. Poderá, em conjunto com o seu médico, tomar a decisão se deve amamentar após receber NYXTHRACIS.

Condução de veículos e utilização de máquinas

NYXTHRACIS pode causar efeitos indesejáveis, tais como dores de cabeça, tonturas, fadiga e vertigões. Estes efeitos podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

NYXTHRACIS contém sorbitol (E420)

O sorbitol é uma fonte de frutose (um tipo de açúcar). Se tiver (ou o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, o seu médico pode decidir que você (ou o seu filho) não deve receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem digerir a frutose, o que pode causar efeitos indesejáveis graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento se você (ou o seu filho) tem IHF ou se o seu filho deixou de poder ingerir alimentos ou bebidas doces, porque se sente enjoado, com vertigões ou se fica com efeitos desagradáveis como inchaço, dores de estômago ou diarreia.

NYXTHRACIS contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cada frasco para injetáveis de 6 ml de NYXTHRACIS, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como será administrado NYXTHRACIS

NYXTHRACIS será administrado por um médico ou enfermeiro. O seu médico ou enfermeiro irá calcular a dose com base no seu peso (ou no peso do seu filho).

O seu médico, enfermeiro ou farmacêutico preparará o medicamento para perfusão.

A solução de NYXTHRACIS será administrada por perfusão (gota a gota) durante 90 minutos numa veia, geralmente no seu braço. Será monitorizado enquanto lhe for administrado NYXTHRACIS e também durante, pelo menos, uma hora após a perfusão.

Antes de lhe ser administrado NYXTHRACIS, receberá habitualmente medicamentos para prevenir ou reduzir reações alérgicas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou a pessoa que lhe administra a perfusão se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Comichão, erupção na pele, falta de ar ou pieira – estes podem ser sinais de uma reação alérgica (hipersensibilidade).

Outros efeitos indesejáveis de NYXTHRACIS incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Tosse
- Dor no local da perfusão
- Comichão, erupção cutânea, incluindo erupção cutânea com comichão (urticária)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Reações alérgicas
- Tonturas
- Dormência
- Sensibilidade visual à luz (fotofobia)
- Desconforto no ouvido
- Irritação da garganta
- Voz rouca
- Congestão sinusal
- Falta de ar
- Dor nos olhos
- Eczema, descamação da pele
- Contrações musculares, espasmos musculares
- Fadiga
- Arrepios (sensação de frio)
- Desconforto no peito
- Dor em geral e dor que afeta os membros, o peito, o maxilar, os músculos, os ligamentos, os tendões ou os ossos
- Inchaço, dor ou flebite (veias inflamadas) no local da perfusão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar NYXTHRACIS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após diluição no saco de perfusão foi demonstrada estabilidade química, física e microbiana durante a utilização por 8 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) ou no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Após a diluição de NYXTHRACIS numa seringa para perfusão o medicamento deve ser administrado imediatamente e não deve ser conservado. Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de NYXTHRACIS

- A substância ativa é obiltoxaximab. Cada ml de concentrado contém 100 mg de obiltoxaximab. Um frasco para injetáveis de 6 ml contém 600 mg de obiltoxaximab.
- Os outros componentes são histidina, sorbitol (E420), polissorbato 80 (E433), ácido clorídrico (E507) e hidróxido de sódio (E524). Ver também a secção 2 «NYXTHRACIS contém sorbitol».

Qual o aspeto de NYXTHRACIS e conteúdo da embalagem

NYXTHRACIS é um concentrado para solução injetável rápido a opalescente, incolor a amarelo pálido a amarelo-acastanhado pálido.

NYXTHRACIS está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lenzach
Alemanha

Fabricante

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Os Países Baixos

Este folheto foi revisto pela primeira vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença e por razões técnicas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

Informações adicionais: www.obiltoxaximab-sfl.eu Código QR a incluir