

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Obiltoxaximab SFL 100 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 100 mg di obiltoxaximab.
Un flaconcino da 6 mL contiene 600 mg di obiltoxaximab.

Obiltoxaximab è prodotto nelle cellule di mieloma murino GS-NS0 mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 36 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Obiltoxaximab SFL è una soluzione da chiara a opalescente, da incolore a giallo pallido a giallo-marrone pallido, che può contenere alcune particelle proteinacee da traslucide a bianche (che saranno rimosse mediante filtrazione in linea) con pH di 5,5 e osmolalità di 277 – 308 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Obiltoxaximab SFL è indicato in associazione a farmaci antibatterici appropriati in tutte le fasce di età per il trattamento dell'antrace inalatorio causato dal *Bacillus anthracis* (vedere paragrafo 5.1).

Obiltoxaximab SFL è indicato in tutte le fasce di età per la profilassi post-esposizione dell'antrace inalatorio quando le terapie alternative non sono appropriate o non sono disponibili (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Obiltoxaximab SFL deve essere somministrato non appena è clinicamente indicato.

Un trattamento medico appropriato e un monitoraggio devono sempre essere prontamente disponibili in caso di evento anafilattico a seguito della somministrazione di Obiltoxaximab SFL.

Posologia

La dose raccomandata di Obiltoxaximab SFL in pazienti adulti con peso di almeno 40 kg è una singola infusione endovenosa di 16 mg/kg di peso corporeo. La dose raccomandata di Obiltoxaximab SFL nei

pazienti adulti di peso inferiore a 40 kg è una singola infusione endovenosa di 24 mg/kg di peso corporeo.

Si raccomanda la premedicazione con un antistaminico prima della somministrazione di Obiltoxaximab SFL (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Per modifiche della dose in caso di reazioni correlate all'infusione vedere la tabella 1.

Tabella 1. Modifiche della dose di obiltoxaximab in caso di reazioni correlate all'infusione

Severità delle reazioni correlate all'infusione	Modifica della dose
Reazione correlata all'infusione di grado 1-3	L'infusione di obiltoxaximab deve essere interrotta e deve essere somministrato un trattamento di supporto. Per il primo episodio di respirazione affannosa, broncospasmo o orticaria generalizzata di grado 3, obiltoxaximab deve essere interrotto in via definitiva. Per la ricomparsa di respirazione affannosa o orticaria di grado 2, o per la ricomparsa di uno qualsiasi dei sintomi di grado 3, obiltoxaximab deve essere interrotto in via definitiva. Altrimenti, dopo una completa scomparsa dei sintomi, l'infusione può essere ripresa al 50 % della velocità raggiunta prima dell'interruzione. In assenza di sintomi correlati all'infusione, la velocità dell'infusione è descritta nella tabella 3. Deve essere somministrata una premedicazione.
Reazione correlata all'infusione di grado 4	L'infusione di obiltoxaximab deve essere interrotta immediatamente. Deve essere somministrato un trattamento di supporto. Obiltoxaximab deve essere interrotto in via definitiva.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata per i pazienti pediatrici si basa sul peso indicato nella tabella 2 sottostante.

Tabella 2. Dose pediatrica raccomandata di obiltoxaximab (dosaggio basato sul peso)

Peso corporeo [kg]	Dose [mg/kg peso corporeo]
> 40	16
> 15 a 40	24
15 o meno	32

Modo di somministrazione

Obiltoxaximab deve essere somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 90 minuti.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Il flaconcino non deve essere agitato. Obiltoximab deve essere diluito in soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) prima della somministrazione per infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

L'infusione endovenosa di obiltoximab diluito deve essere effettuata nell'arco di 90 minuti alla velocità di infusione descritta nella tabella 3, utilizzando una sacca per infusione o una siringa per infusione e un filtro in linea di 0,22 micron.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni e sintomi di ipersensibilità durante tutta l'infusione e per almeno un'ora dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come indicato nella tabella 1.

Sciacquare la linea con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9 %) al termine dell'infusione endovenosa.

Tabella 3. Dose di obiltoximab, volume totale di infusione e velocità di infusione per peso corporeo

Peso corporeo [kg] (dosaggio basato sul peso)	Volume totale di infusione [mL] [sacca o siringa per infusione]*	Velocità di infusione [mL/h]
> 40 kg o adulto (16 mg/kg peso corporeo)		
> 40	250	167
> 15 kg a 40 kg (24 mg/kg peso corporeo)		
Da 31 a 40	250	167
da 16 a 30	100	67
15 kg o meno (32 mg/kg peso corporeo)		
da 11 a 15	100	67
da 5 a 10	50	33,3
da 3,1 a 4,9	25	17
da 2,1 a 3	20	13,3
da 1,1 a 2	15	10
1 o meno	7	4,7

* Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale e sull'uso di una sacca o siringa per infusione prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione, ipersensibilità e anafilassi

Reazioni correlate all'infusione/ipersensibilità sono state osservate comunemente durante gli studi clinici con obiltoximab su soggetti sani. A causa del rischio di reazioni gravi o anafilassi, obiltoximab deve essere somministrato in ambienti monitorati da personale qualificato e attrezzato per la gestione dell'anafilassi. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante tutto il periodo dell'infusione e per almeno un'ora dopo la somministrazione.

Poiché gli studi clinici sono stati condotti su volontari sani, le infusioni di obiltoxaximab sono state interrotte all'insorgenza di qualsiasi reazione. In base all'esperienza con altri anticorpi monoclonali usati nel trattamento di condizioni mediche gravi, le infusioni possono essere generalmente completate se gestite in modo appropriato. Le reazioni correlate all'infusione devono essere gestite come indicato nella tabella 1.

Si raccomanda la premedicazione con un antistaminico, per esempio difenidramina, prima della somministrazione di obiltoxaximab (vedere paragrafo 4.2). Difenidramina è stata somministrata 30 minuti prima del trattamento con obiltoxaximab in studi clinici condotti con obiltoxaximab. La premedicazione con un antistaminico non previene l'anafilassi e può mascherare o ritardare l'insorgenza dei sintomi di ipersensibilità.

Meningite da antrace

Obiltoxaximab non attraversa la barriera ematoencefalica e non previene né tratta la meningite da antrace.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi sulla sicurezza o sulla farmacocinetica di obiltoxaximab nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni con test di laboratorio

L'esposizione a Obiltoxaximab SFL può interferire con i test sierologici per l'antrace.

Sorbitolo

Ogni mL di Obiltoxaximab SFL contiene 36 mg di sorbitolo (vedere paragrafi 2 e 6.1). I medicinali contenenti sorbitolo possono avere esito fatale se somministrati per endovena a soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF). Obiltoxaximab non deve essere usato in soggetti affetti da IEF, a meno che non vi sia una necessità clinica superiore e non vi siano alternative disponibili. Prima di ricevere questo medicinale, ciascuno dei pazienti deve fornire un'anamnesi dettagliata dei sintomi di IEF.

I lattanti e i bambini (di età inferiore ai 2 anni) sono particolarmente a rischio poiché può non essere ancora stata diagnosticata una IEF.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni flaconcino da 6 mL, ossia è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ciprofloxacina

In uno studio di interazione, una singola dose di obiltoxaximab è stata somministrata come monoterapia o in associazione a ciprofloxacina in 40 soggetti. Venti soggetti hanno ricevuto obiltoxaximab come monoterapia e 20 soggetti hanno ricevuto obiltoxaximab più ciprofloxacina per 9 giorni. La somministrazione di 16 mg/kg di obiltoxaximab per infusione endovenosa prima dell'infusione endovenosa di ciprofloxacina o l'ingestione di ciprofloxacina in compresse orali due volte al giorno non ha alterato la farmacocinetica di obiltoxaximab. Analogamente, obiltoxaximab non ha alterato la farmacocinetica di ciprofloxacina somministrata per via orale o endovenosa.

Non sono stati effettuati altri studi d'interazione. Poiché obiltoxaximab è un anticorpo monoclonale, il rischio d'interazione è basso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di obiltoxaximab in donne in gravidanza non esistono; tuttavia è noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Obiltoxaximab SFL durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se obiltoxaximab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG umane vengono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita e diminuiscono a basse concentrazioni subito dopo. Di conseguenza, il rischio per i lattanti durante questo breve periodo non può essere escluso. Successivamente, l'uso di obiltoxaximab può essere preso in considerazione durante l'allattamento, solo se clinicamente necessario.

Fertilità

Non sono stati condotti studi di fertilità con obiltoxaximab.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Obiltoxaximab può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, poiché in seguito alla somministrazione di Obiltoxaximab SFL possono verificarsi mal di testa, capogiri, affaticamento e vomito (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di obiltoxaximab è stata studiata soltanto in soggetti adulti sani.

La sicurezza di obiltoxaximab è stata valutata in 320 soggetti sani (di età compresa tra 18 e 79 anni) trattati con una o due dosi di 16 mg/kg per via endovenosa in tre studi clinici.

Nel complesso, 250 soggetti su 320 hanno ricevuto una dose singola di 16 mg/kg di obiltoxaximab. Reazioni avverse dovute a ipersensibilità (compresa eruzione cutanea) si sono verificate nel 9 % (22/250) di questi soggetti e un caso di anafilassi si è verificato durante l'infusione. L'infusione è stata interrotta nel 3 % (8/250) dei soggetti a causa di ipersensibilità o anafilassi.

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state: cefalea (4 %, 9/250), prurito (4 %, 9/250) e orticaria (2 %, 6/250).

Le reazioni avverse osservate più comunemente entro le prime tre ore dopo l'inizio dell'infusione sono state: prurito (n=7; 2,8 %), orticaria (n=6; 2,4 %), cefalea (n=4; 1,6 %), eruzione cutanea (n=3; 1,2 %), tosse (n=3; 1,2 %), capogiro (n=3; 1,2 %) (compresi capogiro e capogiro posturale).

Nelle prime tre ore successive all'infusione si sono verificate le seguenti reazioni avverse severe: orticaria (n=1, 0,4 %), prurito (n=1, 0,4 %) e dolore dorsale (n=1, 0,4 %).

La reazione avversa più comunemente osservata entro 3-24 ore dall'inizio dell'infusione è stata la cefalea (n=3; 1,2 %).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 4 illustra le reazioni avverse osservate con obiltoxaximab nei 250 soggetti umani sani che hanno ricevuto una singola dose per via endovenosa di 16 mg/kg di obiltoxaximab, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza.

Le categorie di frequenza delle reazioni avverse sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 4. Reazioni avverse segnalate in soggetti adulti sani

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattica Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Capogiro posturale Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Fastidio auricolare
Patologie vascolari		Flebite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Irritazione della gola Disfonia Congestione sinusale Dispnea
Patologie gastrointestinali		Dolore al labbro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, orticaria, eruzione cutanea	Dermatite allergica Eruzione cutanea generalizzata Esfoliazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore a un arto Spasmo muscolare Contrazione muscolare Dolore alla mandibola/mascella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di infusione	Dolore Fastidio al torace Brividi Stanchezza Tumefazione in sede di infusione Dolore toracico non cardiaco Dolorabilità Dolore in sede di puntura vasale

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità e anafilassi

Le reazioni avverse segnalate in 8 soggetti nei quali l'infusione di obiltoxaximab è stata interrotta per possibile ipersensibilità includono orticaria, eruzione cutanea, tosse, prurito, capogiro, irritazione della gola, disfonia, dispnea e fastidio al torace. I rimanenti soggetti con ipersensibilità avevano prevalentemente sintomi correlati alla pelle, quali prurito ed eruzione cutanea, e 6 soggetti hanno riferito tosse. L'evento di anafilassi è stato caratterizzato da una diffusa eruzione cutanea pruriginosa sulla maggior parte del corpo, tra cui collo, torace, schiena, addome, braccia e gambe, respiro affannoso e tosse.

Non vi sono prove che le reazioni di ipersensibilità e le eruzioni cutanee siano state scatenate dal rilascio di citochina; non sono state osservate alterazioni clinicamente significative delle citochine.

Immunogenicità

Lo sviluppo di anticorpi anti-obiltoxaximab è stato valutato in tutti i soggetti che hanno ricevuto dosi singole e doppie di obiltoxaximab in tre studi clinici. Otto soggetti (2,5 %, (8/320)) che hanno ricevuto almeno una dose per via endovenosa di obiltoxaximab sono risultati positivi ad una risposta anticorpale antiterapeutica (ATA) emergente dal trattamento. I titoli quantitativi erano bassi e oscillavano da 1:20 a 1:320. Non vi sono state prove di alterazioni della farmacocinetica o del profilo di tossicità in soggetti con risposta ATA.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni o sintomi di effetti avversi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sieri immuni e immunoglobuline, immunoglobuline specifiche, codice ATC: J06BB22

Meccanismo d'azione

Obiltoxaximab è un anticorpo monoclonale che si lega all'antigene protettivo (PA) del *B. anthracis*. Obiltoxaximab inibisce il legame dell'antigene protettivo con i suoi recettori cellulari, impedendo l'ingresso intracellulare del fattore letale e del fattore edematogeno dell'antrace, i componenti della tossina enzimatica responsabili degli effetti patogeni della tossina antrace.

Effetti farmacodinamici

Obiltoxaximab si lega all'antigene protettivo libero con una costante di dissociazione dell'equilibrio (Kd) di affinità pari a 0,33 nM.

In vitro, obiltoxaximab si lega all'antigene protettivo dei ceppi Ames, Vollum e Sterne del *B. anthracis*. L'epitopo sull'antigene protettivo a cui si lega obiltoxaximab è conservato nei ceppi indicati del *B. anthracis*.

Studi *in vitro* condotti in un test basato su cellule utilizzando macrofagi murini, suggeriscono che obiltoxaximab neutralizza gli effetti tossici della tossina letale, una combinazione di antigene protettivo + fattore letale.

Studi di efficacia *in vivo* condotti in conigli albini della Nuova Zelanda (NZW) e macachi cinomolghi infettati con le spore del ceppo Ames del *B. anthracis* per via inalatoria, hanno evidenziato un aumento dose-dipendente della sopravvivenza a seguito del trattamento con obiltoxaximab. L'esposizione alle spore del *B. anthracis* ha determinato un aumento delle concentrazioni dell'antigene protettivo nel siero dei conigli NZW e dei macachi cinomolghi. Dopo il trattamento con obiltoxaximab, le concentrazioni dell'antigene protettivo sono diminuite nella maggior parte degli animali sopravvissuti. Le concentrazioni dell'antigene protettivo negli animali placebo sono aumentate fino al decesso.

Efficacia

Poiché non è fattibile o etico condurre studi clinici controllati in esseri umani con antrace inalatorio, l'efficacia di obiltoxaximab somministrato in monoterapia rispetto al placebo per il trattamento dell'antrace inalatorio si basa su studi di efficacia su conigli NZW e macachi cinomolghi.

In questi studi gli animali sono stati infettati con spore del *B. anthracis* (ceppo Ames) aerosolizzate a circa 200xLD₅₀ e successivamente trattati con obiltoxaximab in momenti diversi. Negli studi del trattamento dell'antrace inalatorio, è stata somministrata agli animali una terapia dopo la comparsa di segni clinici o sintomi di antrace sistemico. Negli studi di profilassi post-esposizione, gli animali sono stati trattati dopo l'esposizione al *B. anthracis*, ma prima dello sviluppo dei sintomi. I macachi cinomolghi sono stati trattati al momento di un test sierico di elettrochemiluminescenza (LEC) positivo per l'antigene protettivo del *B. anthracis* a un tempo medio di circa 40 ore dopo l'infettamento con il *B. anthracis*. In studi di trattamento dei conigli NZW, gli animali sono stati trattati dopo un test ECL positivo per l'antigene protettivo o un prolungato aumento della temperatura corporea al di sopra del basale, a un tempo medio di circa 30 ore dopo l'infettamento. La sopravvivenza è stata valutata a 28 giorni dopo l'infettamento con il *B. anthracis* negli studi descritti di seguito.

L'efficacia di una singola dose per via endovenosa di obiltoxaximab come monoterapia per il trattamento dell'antrace inalatorio è stata valutata nell'ambito di uno studio condotto su conigli NZW e di tre studi su macachi cinomolghi (AP202, AP204 e AP301); tutti gli studi erano controllati verso placebo, randomizzati e conformi alle BPL. Gli studi AR033, AP202 e AP301 sono stati in cieco; lo studio AP204 è stato in cieco per gruppo.

Tabella 5. Tassi di sopravvivenza negli studi di efficacia monoterapia con obiltoxaximab (16 mg/kg)

		Percentuale di sopravvivenza al termine dello studio (% [sopravvissuto/n])		valore p ²	IC 95 % ³
		Placebo	Obiltoxaximab 16 mg/kg		
Trattamento - conigli NZW					
Studio AR033 ¹		0 (0/13)	61,5 % (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)
Trattamento - Macachi cinomolghi					
Studio AP204 ¹		6 % (1/16)	46,7 % (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)
Studio AP202 ¹		0 (0/17)	31,3 % (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)
Profilassi post-esposizione – Macachi cinomolghi					
Studio AP301 ⁴	18 ore dopo l'esposizione	0 (0/6)	100 % (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 ore dopo l'esposizione	--	83 % (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)
	36 ore dopo l'esposizione	--	50 % (3/6)	0,0345	(-0,037, 0,882)

IC: Intervallo di confidenza

¹ Sopravvivenza valutata 28 giorni dopo l'infettamento con le spore, tutti gli animali randomizzati positivi per batteriemia prima del trattamento, trattamento avviato per un aumento significativo della temperatura corporea (studio AR033) o per un risultato positivo nel test di elettrochemiluminescenza dell'antigene protettivo (studi AP204 e AP202).

² Il valore p è derivato dal test Boschloo unilaterale (con la modifica Berger-Boos di gamma = 0,001) rispetto al placebo.

³ Intervallo di confidenza esatto al 95 % della differenza nei tassi di sopravvivenza.

⁴ Sopravvivenza valutata 28 giorni dopo l'infezione con le spore.

*Denota significatività statistica al livello 0,025.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Obiltoxaximab SFL in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione bacillare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di obiltoxaximab è lineare nell'intervallo posologico da 4 mg/kg (0,25 volte la dose minima raccomandata) a 16 mg/kg dopo una singola somministrazione endovenosa in soggetti sani. In seguito a una singola somministrazione endovenosa di obiltoxaximab di 16 mg/kg in soggetti umani sani, di sesso maschile e femminile, la media C_{max} e AUC_{inf} era rispettivamente di $400 \pm 91,2$ mcg/mL e 5170 ± 1360 mcg die/mL. L'emivita di obiltoxaximab era di circa 20 giorni (media).

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di obiltoxaximab allo stato stazionario era di $79,7 \pm 19,2$ mL/kg e superiore al volume plasmatico, il che suggerisce una certa distribuzione tissutale.

Biotrasformazione

Non sono stati condotti studi formali sul metabolismo con obiltoxaximab.

Tuttavia, la disposizione di anticorpi monoclonali comporta generalmente la distribuzione al di fuori dello spazio vascolare con potenziale captazione nei tessuti e catabolismo dalle proteasi a piccoli peptidi e aminoacidi, che successivamente vengono incorporati nel pool endogeno o escreti.

Eliminazione

I valori medi della clearance di obiltoxaximab erano $3,35 \pm 0,932$ mL/d/kg e molto più bassi della velocità di filtrazione glomerulare, indicando che non vi è praticamente alcuna clearance renale di obiltoxaximab.

Popolazioni speciali

Effetti di genere, età e razza

La farmacocinetica di obiltoxaximab è stata valutata tramite un'analisi farmacocinetica di popolazione utilizzando campioni di siero provenienti da 370 soggetti sani che hanno ricevuto una singola dose per via endovenosa in 4 studi clinici. In base a quest'analisi, sesso (femminile/maschile), razza (non caucasica/caucasica) o età (anziani/giovani) non hanno avuto effetti significativi sui parametri farmacocinetici per obiltoxaximab. Tuttavia, gli studi clinici su obiltoxaximab non hanno interessato un numero sufficiente di soggetti di età pari o superiore a 65 anni per stabilire se la loro FC sia diversa rispetto ai soggetti giovani. Dei 320 soggetti negli studi clinici con obiltoxaximab, il 9,4 % (30/320) era di età pari o superiore a 65 anni, mentre il 2 % (6/320) era di età pari o superiore a 75 anni.

Effetti correlati alla dimensione corporea

La clearance ad un peso corporeo elevato (109 kg) era maggiore del 38 % circa rispetto alla popolazione di riferimento. Dopo il dosaggio in base al peso (16 mg/kg), ciò si traduce in un aumento dell' AUC_{inf} del 12 %, che non è clinicamente significativo.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di obiltoximab non è stata valutata in pazienti pediatrici. Le raccomandazioni posologiche nella tabella 2 (paragrafo 4.2) sono derivate da simulazioni utilizzando un approccio farmacocinetico di popolazione concepito per corrispondere all'esposizione degli adulti a obiltoximab osservata alla dose di 16 mg/kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) (batteri, infiammazione, emorragia e occasionalmente necrosi) sono state osservate in conigli NZW e macachi cinomolghi infetti da antrace non sopravvissuti, ai quali era stato somministrato obiltoximab per via endovenosa (≥ 4 mg/kg) o al controllo al momento della conferma della malattia. Le alterazioni microscopiche negli animali non sopravvissuti trattati con obiltoximab erano dovute alla presenza di batteri extravascolari e non all'effetto di obiltoximab. Non è stato identificato alcun rapporto dose-risposta per l'istopatologia cerebrale. Non sono state osservate lesioni cerebrali correlate al trattamento nei conigli NZW infetti da antrace sopravvissuti (al giorno 28) o macachi cinomolghi infetti da antrace sopravvissuti (fino al giorno 56) dopo una singola somministrazione di obiltoximab a dosi rispettivamente fino a 16 mg/kg e fino a 32 mg/kg. Non sono stati osservati effetti neurocomportamentali nei macachi cinomolghi infetti da antrace sopravvissuti a seguito di trattamento con obiltoximab.

È stato condotto un unico studio sullo sviluppo embrionale del feto in gravidanza in conigli NZW sani, cui sono state somministrate 4 dosi per via endovenosa di obiltoximab fino a 32 mg/kg (2 volte la dose umana su base mg/kg) nei giorni di gestazione 6, 10, 13 e 17. Non sono state osservate evidenze di danni a carico delle femmine in gravidanza o dei feti causati da obiltoximab. Le esposizioni cumulative nei conigli NZW (10.000 mcg•die/mL) al NOAEL di 32 mg/kg/dose (n=4 dosi) in base all' AUC_{0-15} giorni erano circa il doppio dell' AUC media combinata umana, maschile e femminile, alla dose clinica per via endovenosa di 16 mg/kg. I valori C_{max} dopo una dose di 32 mg/kg erano di 1180 mcg•die/mL.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità, di genotossicità e di fertilità con obiltoximab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 80 (E433)

Acido cloridrico (E507, per la regolazione del pH)

Idrossido di sodio (E524, per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

7 anni

Soluzione diluita in sacca per infusione

Dopo la diluizione nella sacca per infusione, la stabilità chimica, fisica e microbica durante l'uso è stata dimostrata per 8 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) o in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica.

In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione durante l'uso.

Soluzione diluita in siringa per infusione

Una volta preparata, una soluzione diluita di Obiltoximab SFL deve essere somministrata immediatamente e non conservata. Qualsiasi prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

600 mg/6 mL di concentrato in flaconcino (vetro tipo I) con tappo di gomma e capsula di chiusura in polipropilene con sigillo in alluminio.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni importanti per la preparazione

- Il concentrato per soluzione iniettabile deve essere ispezionato visivamente per rilevare l'eventuale presenza di particelle e alterazioni del colore prima della somministrazione. Obiltoximab SFL è una soluzione da chiara a opalescente, da incolore a giallo pallido a giallo-marrone pallido che può contenere alcune particelle proteinaeche da traslucide a bianche (che saranno rimosse mediante filtrazione in linea).
- Eliminare il flaconcino se la soluzione è scolorita o contiene particelle estranee (vedere paragrafo 3).
- Non agitare il flaconcino.

Preparazione e diluizione nella sacca per infusione

1. Calcolare i milligrammi di obiltoximab necessari moltiplicando la dose raccomandata di mg/kg nella tabella 2 (vedere paragrafo 4.2) per il peso corporeo del singolo paziente in chilogrammi.
2. Calcolare il volume necessario in millilitri di obiltoximab concentrato per soluzione per infusione e il numero di flaconcini necessari per la dose, dividendo la dose calcolata in

- milligrammi (fase 1) per la concentrazione, 100 mg/mL. Ogni singolo flaconcino consente la somministrazione di 6 mL di obiltoxaximab concentrato per soluzione per infusione.
3. Selezionare una sacca per infusione di dimensioni appropriate di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %). Estrarre un volume di soluzione dalla sacca per infusione pari al volume calcolato in millilitri di obiltoxaximab nella fase 2 di cui sopra. Eliminare la soluzione che è stata prelevata dalla sacca di infusione.
 4. Estrarre il volume necessario di obiltoxaximab concentrato per soluzione per infusione (calcolato nella fase 2) dal(i) flaconcino(i) di Obiltoxaximab SFL. Eliminare eventuali porzioni non utilizzate rimanenti nel(i) flaconcino(i) di Obiltoxaximab SFL.
 5. Trasferire il volume necessario di obiltoxaximab concentrato per soluzione per infusione nella sacca per infusione selezionata.
 6. Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare la soluzione. Non agitare.
 7. L'infusione deve essere effettuata nell'arco di 90 minuti alla velocità di infusione descritta nella tabella 3 (vedere paragrafo 4.2), utilizzando un filtro in linea di 0,22 micron.
 8. La soluzione preparata è stabile per 8 ore a temperatura ambiente a 20 °C - 25 °C o per 8 ore in frigorifero a 2 °C - 8 °C.

Preparazione e diluizione nella siringa per infusione

1. Calcolare i milligrammi di obiltoxaximab necessari moltiplicando la dose raccomandata di mg/kg nella tabella 2 (vedere paragrafo 4.2) per il peso corporeo del singolo paziente in chilogrammi.
2. Calcolare il volume necessario in millilitri di obiltoxaximab concentrato per soluzione per infusione e il numero di flaconcini necessari per la dose, dividendo la dose calcolata in milligrammi (fase 1) per la concentrazione, 100 mg/mL. Ogni singolo flaconcino consente la somministrazione di 6 mL di Obiltoxaximab SFL concentrato per soluzione per infusione.
3. Selezionare una siringa di dimensione appropriata per il volume totale dell'infusione da somministrare.
4. Utilizzando la siringa selezionata e un filtro in linea di 0,22 micron, estrarre il volume necessario di obiltoxaximab concentrato per soluzione per infusione (calcolato nella fase 2). Eliminare eventuali porzioni non utilizzate rimanenti nel(i) flaconcino(i) di Obiltoxaximab SFL.
5. Estrarre un quantitativo adeguato di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per preparare il volume totale dell'infusione specificato nella tabella 2.
6. Miscelare delicatamente la soluzione. Non agitare.
7. Una volta preparata una soluzione diluita di obiltoxaximab, somministrare immediatamente. Non conservare la soluzione nella siringa. Eliminare il prodotto non utilizzato.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1485/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu><, e sul sito web di/della/del/dell' {nome dell'Autorità dello Stato membro (link)}>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN
CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AcertiPharma B.V.
Boschstraat 51
4811 GC, Breda
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Al fine di convalidare il metodo di farmacocinetica di obiltoxaximab (GCL-160) nel siero umano, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati della validazione del test per i seguenti aspetti prima dell'impiego del test per l'analisi dei campioni per lo studio clinico AH501: interferenza di PA (63 e 83), EF, LF e ADA e rendimento nell'analisi del siero emolitico e lipemico. Deve essere effettuato un parallelismo con campioni prelevati provenienti dallo studio sul campo in aperto programmato AH501.</p> <p>Al fine di valutare la risposta clinica, la sicurezza e la tollerabilità, inclusi il decorso della malattia e la sopravvivenza in soggetti con casi sospetti, probabili o confermati di antrace inalatorio trattati con obiltoxaximab, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve condurre, in base a un protocollo concordato, e presentare i risultati della relazione finale per lo studio sul campo AH501 in aperto di fase 4 al verificarsi di un focolaio di antrace nei paesi in cui obiltoxaximab è autorizzato e disponibile.</p>	<p>Da presentare insieme alla relazione clinica finale dello studio AH501</p> <p>Relazioni annuali da presentare</p> <p>La relazione finale sarà fornita entro e non oltre 12 mesi dall'ultima somministrazione di obiltoxaximab o dall'ultima raccolta di dati in caso di raccolta di dati retrospettivi.</p>