

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 100 mg obiltoxaximab.
Eén injectieflacon van 6 ml bevat 600 mg obiltoxaximab.

Obiltoxaximab wordt via recombinant-DNA-techniek geproduceerd in muriene GS-NS0-myeeloomcellen.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml concentraat bevat 36 mg sorbitol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).
NYXTHRACIS is een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele tot lichtbruin-gele oplossing die enkele doorzichtige tot witte eiwitdeeltjes kan bevatten (die door inlinefiltratie worden verwijderd) met een pH van 5,5 en een osmolaliteit van 277 – 308 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

NYXTHRACIS is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met passende antibacteriële geneesmiddelen in alle leeftijdsgroepen voor de behandeling van door *Bacillus anthracis* veroorzaakte inhalatie-antrax (zie rubriek 5.1).

NYXTHRACIS is geïndiceerd voor gebruik in alle leeftijdsgroepen voor profylaxe na blootstelling ter voorkoming van inhalatie-antrax wanneer alternatieve therapieën niet geschikt zijn of niet beschikbaar zijn (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

NYXTHRACIS moet worden gegeven zodra dit klinisch geïndiceerd is.

Passende medische behandeling en toezicht moeten altijd direct beschikbaar zijn voor het geval na de toediening van NYXTHRACIS een anafylactische reactie optreedt.

Dosering

De aanbevolen dosering van NYXTHRACIS bij volwassen patiënten met een gewicht van ten minste 40 kg is een enkelvoudige intraveneuze infusie van 16 mg/kg lichaamsgewicht (lg). De aanbevolen

dosering van NYXTHRACIS bij volwassen patiënten met een gewicht van minder dan 40 kg is een enkelvoudige intraveneuze infusie van 24 mg/kg lichaamsgewicht.

Vóór toediening van NYXTHRACIS wordt premedicatie met een antihistaminicum aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Voor dosisaanpassingen in geval van infusiegerelateerde reacties (IRR) zie tabel 1.

Tabel 1: Dosisaanpassingen van obiltoxaximab voor infusiegerelateerde reacties

Ernst van de IRR	Dosisaanpassing
Infusiegerelateerde reactie van graad 1-3	De infusie van obiltoxaximab moet worden onderbroken en er moet ondersteunende behandeling worden gegeven. Bij het eerste optreden van piepende ademhaling, bronchospasme of gegeneraliseerde urticaria van graad 3 moet de behandeling met obiltoxaximab permanent worden gestaakt. Bij terugkerende piepende ademhaling of urticaria van graad 2 of voor terugkerende symptomen van graad 3 moet de behandeling met obiltoxaximab permanent worden gestaakt. De infusie kan ook, nadat de symptomen volledig zijn verdwenen, worden hervat met 50% van de snelheid die vóór de onderbreking werd bereikt. Als er geen sprake is van infusiegerelateerde symptomen, pas dan de infusiesnelheid toe zoals beschreven in tabel 3. Er moet premedicatie worden toegediend.
Infusiegerelateerde reactie van graad 4	De infusie met obiltoxaximab moet onmiddellijk worden stopgezet. Er moet ondersteunende behandeling worden gegeven. De behandeling met obiltoxaximab moet permanent worden gestaakt.

Bijzondere populaties

Ouderen

Voor patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosis voor pediatrische patiënten is gebaseerd op het gewicht zoals vermeld in onderstaande tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen pediatrische dosis obiltoxaximab (dosering op basis van gewicht)

Lichaamsgewicht [kg]	Dosis [mg/kg lichaamsgewicht]
> 40	16
> 15 tot 40	24
15 of minder	32

Wijze van toediening

Obiltoxaximab moet worden toegediend via intraveneuze infusie in 90 minuten tijd.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De injectieflacon mag niet worden geschud. Obiltoxaximab moet vóór toediening als een intraveneuze infusie worden verdund in 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie (zie rubriek 6.6).

Het verdunde obiltoxaximab voor intraveneuze infusie moet worden toegediend in 90 minuten tijd met de infusiesnelheid zoals vermeld in tabel 3 met behulp van een infuuszak of spuit voor infusie en een inlinefilter van 0,22 micron.

Patiënten moeten gedurende de hele infusie en tot ten minste één uur na toediening nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen van overgevoeligheid (zie rubriek 4.4). Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals beschreven in tabel 1.

Na afloop van de intraveneuze infusie moet de lijn worden doorgespoeld met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Tabel 3: Dosis obiltoxaximab, totaal infusievolume en infusiesnelheid op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht [kg] (dosering op basis van gewicht)	Totaal infusievolume [ml] [infuuszak of spuit]*	Infusiesnelheid [ml/uur]
> 40 kg of volwassene (16 mg/kg lichaamsgewicht)		
> 40	250	167
> 15 kg tot 40 kg (24 mg/kg lichaamsgewicht)		
31 tot 40	250	167
16 tot 30	100	67
15 kg of minder (32 mg/kg lichaamsgewicht)		
11 tot 15	100	67
5 tot 10	50	33,3
3,1 tot 4,9	25	17
2,1 tot 3	20	13,3
1,1 tot 2	15	10
1 of minder	7	4,7

* Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel en het gebruik van de infuuszak of spuit voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties, overgevoeligheid en anafylaxie

Infusiegerelateerde/overgevoeligheidsreacties werden vaak waargenomen tijdens klinische onderzoeken met obiltoxaximab bij gezonde proefpersonen. Vanwege het risico op ernstige reacties of anafylaxie moet obiltoxaximab in een gecontroleerde omgeving worden toegediend door personeel dat is opgeleid en toegerust voor de behandeling van anafylaxie. Patiënten moeten gedurende de hele infusieduur en tot ten minste één uur na toediening nauwlettend worden gecontroleerd.

Omdat de klinische onderzoeken werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, werden de infusies met obiltoxaximab stopgezet zodra er een reactie optrad. Op basis van de ervaring met andere monoklonale antilichamen die worden gebruikt bij de behandeling van ernstige medische aandoeningen, kunnen infusies over het algemeen worden voltooid als dit op de juiste manier plaatsvindt. Infusiegerelateerde reacties moeten worden behandeld zoals beschreven in tabel 1.

Vóór toediening van obiltoxaximab wordt premedicatie met een antihistaminicum, bijv. difeenhydramine, aanbevolen (zie rubriek 4.2). Difeenhydramine werd 30 minuten voorafgaand aan de behandeling met obiltoxaximab toegediend in klinische onderzoeken die met obiltoxaximab werden uitgevoerd. Premedicatie met een antihistaminicum voorkomt geen anafylaxie en kan het ontstaan van symptomen van overgevoeligheid maskeren of vertragen.

Antrax-meningitis

Obiltoxaximab passeert de bloed-hersenbarrière niet en voorkomt of behandelt antrax-meningitis niet.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar de veiligheid of farmacokinetiek van obiltoxaximab bij pediatrische patiënten uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Interacties met laboratoriumtests

Blootstelling aan NYXTHRACIS kan de serologische tests op antrax verstoren.

Sorbitol

Elke ml NYXTHRACIS bevat 36 mg sorbitol (zie rubrieken 2 en 6.1). Geneesmiddelen die sorbitol bevatten, kunnen dodelijk zijn als ze intraveneus worden toegediend aan personen met een erfelijke fructose-intolerantie (HFI). Obiltoxaximab mag niet worden gebruikt bij patiënten met HFI, tenzij de klinische behoefte overduidelijk is en er geen alternatieven beschikbaar zijn. Voordat dit geneesmiddel wordt toegediend moet bij elke patiënt een gedetailleerde anamnese met betrekking tot HFI-symptomen worden afgenomen.

Zuigelingen en peuters (jonger dan twee jaar) lopen een bijzonder risico, omdat het kan zijn dat HFI bij hen nog niet is vastgesteld.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 6 ml, wat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ciprofloxacin

In een interactieonderzoek kregen 40 proefpersonen een enkelvoudige dosis obiltoxaximab alleen of samen met ciprofloxacin toegediend. Van hen kregen 20 patiënten alleen obiltoxaximab toegediend en de andere 20 patiënten kregen obiltoxaximab plus ciprofloxacin gedurende negen dagen. De farmacokinetiek van obiltoxaximab veranderde niet door de toediening van 16 mg/kg obiltoxaximab via intraveneuze infusie voorafgaand aan toediening van ciprofloxacin via intraveneuze infusie of via tweemaal daagse orale inname van een tablet. Evenzo heeft obiltoxaximab de farmacokinetiek van oraal of intraveneus toegediend ciprofloxacin niet veranderd.

Er is geen ander onderzoek naar interacties uitgevoerd. Aangezien obiltoxaximab een monoklonaal antilichaam is, is het risico op interactie laag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van obiltoxaximab bij zwangere vrouwen. Het is echter bekend dat humaan IgG de placentabarrière passeert.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van NYXTHRACIS te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of obiltoxaximab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humaan IgG is bekend dat het tijdens de eerste dagen na de geboorte wordt uitgescheiden in de moedermelk en spoedig daarna afneemt tot lage concentraties. Bijgevolg kan een risico voor zuigelingen die borstvoeding krijgen niet worden uitgesloten tijdens deze korte periode. Daarna kan het gebruik van obiltoxaximab worden overwogen tijdens de borstvoeding, alleen als dit klinisch noodzakelijk is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met obiltoxaximab.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Obiltoxaximab kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen aangezien na toediening van NYXTHRACIS hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid en braken kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van obiltoxaximab is alleen onderzocht bij gezonde volwassen proefpersonen.

De veiligheid van obiltoxaximab werd beoordeeld in drie klinische onderzoeken onder 320 gezonde proefpersonen (van 18 tot 79 jaar oud) die met één of twee intraveneuze doses van 16 mg/kg werden behandeld.

In totaal kregen 250 van de 320 proefpersonen een enkelvoudige dosis van 16 mg/kg obiltoxaximab. Overgevoeligheidsgerelateerde bijwerkingen (waaronder huiduitslag) kwamen bij 9% (22/250) van deze proefpersonen voor, met één geval van anafylaxie dat tijdens de infusie optrad. Bij 3% (8/250) werd de infusie stopgezet vanwege overgevoeligheid of anafylaxie.

De meest gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn (4%, 9/250), pruritus (4%, 9/250) en urticaria (2%, 6/250).

De meest waargenomen bijwerkingen in de eerste drie uur na aanvang van de infusie waren pruritus (n=7; 2,8%), urticaria (n=6; 2,4%), hoofdpijn (n=4; 1,6%), huiduitslag (n=3; 1,2%), hoesten (n=3; 1,2%), duizeligheid (n=3; 1,2%) (omvat duizeligheid en posturale duizeligheid).

De volgende ernstige bijwerkingen deden zich in de eerste drie uur na de infusie voor: urticaria (n=1, 0,4%), pruritus (n=1, 0,4%) en rugpijn (n=1, 0,4%).

De meest voorkomende bijwerking binnen 3 tot 24 uur na aanvang van de infusie was hoofdpijn (n=3; 1,2%).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 4 staan bijwerkingen vermeld die zijn waargenomen met obiltoxaximab bij de 250 gezonde menselijke proefpersonen die een enkelvoudige intraveneuze dosis van 16 mg/kg obiltoxaximab hebben gekregen, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen die bij gezonde volwassen proefpersonen zijn gemeld

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Vaak	Soms
Immuunsysteemaandoeningen		Anafylactische reactie Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Posturale duizeligheid Hypo-esthesie
Oogaandoeningen		Fotofobie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorongemak
Bloedvataandoeningen		Flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Keelirritatie Dysfonie Bijholteverstopping Dyspneu
Maag- en darmstelselaandoeningen		Lipplijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, urticaria, huiduitslag	Allergische dermatitis Huiduitslag gegeneraliseerd Huidexfoliatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in extremiteit Spierspasmen Spiertrekkingen Pijn in kaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op infusieplaats	Pijn Borstongemak Koude rillingen Vermoeidheid Zwelling van infusieplaats Niet-cardiale pijn op de borst Gevoeligheid Pijn op plaats van bloedvatpunctie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid en anafylaxie

De bijwerkingen die bij de acht proefpersonen werden gemeld bij wie de infusie met obiltoxaximab werd stopgezet vanwege mogelijke overgevoeligheid, waren onder meer urticaria, huiduitslag, hoesten, pruritus, duizeligheid, keelirritatie, dysfonie, dyspneu en borstongemak. De overige proefpersonen met overgevoeligheid hadden voornamelijk huidgerelateerde symptomen zoals pruritus en huiduitslag, en zes proefpersonen meldden dat zij last hadden van hoesten. De anafylaxie werd gekenmerkt door een diffuse pruritische urticariële huiduitslag over het grootste deel van het lichaam, waaronder hals, borst, rug, buik, armen en benen, kortademigheid en hoesten.

Er waren geen aanwijzingen dat de overgevoeligheidsreacties en huiduitslag door het vrijkomen van cytokinen zijn veroorzaakt; er zijn geen klinisch significante veranderingen in cytokinen waargenomen.

Immunogeniciteit

De ontwikkeling van antilichamen tegen obiltoxaximab werd beoordeeld bij alle proefpersonen die enkelvoudige en dubbele doses obiltoxaximab kregen in drie klinische onderzoeken. Acht proefpersonen (2,5% (8/320)) die ten minste één intraveneuze dosis obiltoxaximab kregen, waren positief voor een behandelingsgerelateerde respons van anti-therapeutische antilichamen (ATA).

Kwantitatieve titers waren laag en varieerden van 1:20 tot 1:320. Er waren geen aanwijzingen voor een gewijzigde farmacokinetiek of toxiciteitsprofiel bij proefpersonen met een ATA-respons.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten patiënten worden gecontroleerd op eventuele klachten of verschijnselen van bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunusera en immunoglobulinen, specifieke immunoglobulinen, ATC-code: J06BB22

Werkingsmechanisme

Obiltoxaximab is een monoklonaal antilichaam dat zich hecht aan het beschermende antigeen (*protective antigen*, PA) van *B. anthracis*. Obiltoxaximab remt de binding van PA aan zijn cellulaire receptoren, waardoor de intracellulaire binnendringing van de letale factor en de oedeemfactor van antrax, de enzymatische toxinecomponenten die verantwoordelijk zijn voor de pathogene effecten van antraxtoxine, wordt voorkomen.

Farmacodynamische effecten

Obiltoxaximab bindt zich aan vrij PA met een affiniteits-evenwichtsdissociatieconstante (K_d) van 0,33 nM.

In vitro bindt obiltoxaximab zich aan PA van de Ames-, Vollum- en Sterne-stammen van *B. anthracis*. Bij alle gerapporteerde stammen van *B. anthracis* is het epitoom op PA waaraan obiltoxaximab zich bindt geconserveerd.

In-vitro-onderzoeken in een celgebaseerde test, waarbij muriene macrofagen worden gebruikt, wijzen erop dat obiltoxaximab de toxische effecten van letaal toxine, een combinatie van PA + letale factor, neutraliseert.

In-vivowerkzaamheidsonderzoeken met witte Nieuw-Zeelander (*New Zealand White*, NZW) konijnen en cynomolgusmakaken die werden onderworpen aan provocatie met de sporen van de Ames-stam van *B. anthracis* via de inhalatieroute, lieten een dosisafhankelijke toename van de overleving na behandeling met obiltoxaximab zien. Blootstelling aan *B. anthracis*-sporen resulteerde in toenemende concentraties van PA in het serum van NZW-konijnen en cynomolgusmakaken. Na behandeling met obiltoxaximab was er bij de meeste overlevende dieren sprake van een afname van de PA-concentraties. De PA-concentraties bij placebodieren namen toe tot ze overleden.

Werkzaamheid

Omdat het niet haalbaar of ethisch verantwoord is om gecontroleerd klinisch onderzoek uit te voeren bij mensen met inhalatie-antrax, is de werkzaamheid van obiltoxaximab als monotherapie in vergelijking met placebo voor de behandeling van inhalatie-antrax gebaseerd op werkzaamheidsonderzoeken met NZW-konijnen en cynomolgusmakaken.

In deze onderzoeken werden de dieren onderworpen aan provocatie met vernevelde *B. anthracis*-sporen (Ames-stam) in een dosis van ongeveer 200xLD₅₀, waarna ze op verschillende tijdstippen werden behandeld met obiltoxaximab. Bij behandelingsonderzoeken van inhalatie-antrax kregen de dieren de behandeling toegediend nadat zij klinische klachten of verschijnselen van systemische antrax vertoonden. In 'profylaxe na blootstelling'-onderzoeken werden dieren behandeld na blootstelling aan *B. anthracis*, maar vóór de ontwikkeling van de symptomen. Cynomolgusmakaken werden behandeld op het moment van een positieve serum-elektrochemiluminescentie (ECL)-test op *B. anthracis*-PA na gemiddeld ongeveer 40 uur na provocatie met *B. anthracis*. In behandelingsonderzoeken met NZW-konijnen werden de dieren behandeld na een positieve ECL-test op PA of een aanhoudende verhoging van de lichaamstemperatuur boven baseline, na gemiddeld ongeveer 30 uur na de provocatie. De overleving werd 28 dagen na de provocatie met *B. anthracis* beoordeeld in onderzoeken die hieronder worden beschreven.

De werkzaamheid van een enkelvoudige intraveneuze dosis obiltoxaximab als monotherapie voor de behandeling van inhalatie-antrax werd beoordeeld in één onderzoek in onderzoeken met NZW-konijnen en in drie onderzoeken met cynomolgusmakaken (AP202, AP204 en AP301); alle onderzoeken waren placebogecontroleerd, gerandomiseerd, en GLP-conform. Onderzoeken AR033, AP202 en AP301 waren geblindeerd; onderzoek AP204 was geblindeerd met betrekking tot de groep.

Tabel 5: Overlevingspercentages in monotherapie-werkzaamheidsonderzoeken met obiltoxaximab (16 mg/kg)

		Percentage overleving aan einde onderzoek (% [overleefd/n])		p-waarde ²	95%-BI ³
		Placebo	Obiltoxaximab 16 mg/kg		
Behandeling – NZW-konijnen					
Onderzoek AR033 ¹		0 (0/13)	61,5% (8/13)	0,0013*	(0,290, 0,861)
Behandeling – Cynomolgusmakaken					
Onderzoek AP204 ¹		6% (1/16)	46,7% (7/15)	0,0068*	(0,089, 0,681)
Onderzoek AP202 ¹		0 (0/17)	31,3% (5/16)	0,0085*	(0,079, 0,587)
Profylaxe na blootstelling – Cynomolgusmakaken					
Onderzoek AP301 ⁴	18 uur na blootstelling	0 (0/6)	100% (6/6)	0,0012*	(0,471, 1,000)
	24 uur na blootstelling	--	83% (5/6)	0,0042*	(0,230, 0,996)
	36 uur na blootstelling	--	50% (3/6)	0,0345	(-0,037, 0,882)

BI: Betrouwbaarheidsinterval

¹ Overleving beoordeeld 28 dagen na de sporenprovocatie, alle gerandomiseerde dieren positief op bacteriëmie vóór de behandeling, behandeling in gang gezet na een significante verhoging van de lichaamstemperatuur (onderzoek AR033) of na een positief resultaat in de beschermend antigeen-elektrochemiluminescentietest (onderzoeken AP204 en AP202).

² p-waarde uit de 1-zijdige Boschloo-test (met Berger-Boos modificatie van gamma=0,001) in vergelijking met placebo

³ Exact 95%-betrouwbaarheidsinterval van verschil in overlevingspercentages

⁴ Overleving beoordeeld 28 dagen na sporenprovocatie

- Duidt statistische significantie aan bij een niveau van 0,025

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met NYXTHRACIS in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van bacillaire infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en om ethische redenen niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiemiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De farmacokinetiek van obiltoxaximab is lineair over het dosisbereik van 4 mg/kg (0,25 keer de laagste aanbevolen dosis) tot 16 mg/kg na enkelvoudige intraveneuze toediening bij gezonde proefpersonen. Na enkelvoudige intraveneuze toediening van obiltoxaximab in een dosis van 16 mg/kg bij gezonde, mannelijke en vrouwelijke menselijke proefpersonen waren de gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} respectievelijk $400 \pm 91,2 \mu\text{g/ml}$ en $5170 \pm 1360 \mu\text{g dag/ml}$. De halfwaardetijd van obiltoxaximab was ongeveer 20 dagen (gemiddeld).

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume van obiltoxaximab was $79,7 \pm 19,2 \text{ ml/kg}$ en groter dan het plasmavolume, wat wijst op enige weefseldistributie.

Biotransformatie

Er zijn geen formele metabolisme-onderzoeken uitgevoerd met obiltoxaximab.

De dispositie van monoklonale antilichamen gaat echter over het algemeen gepaard met distributie buiten de vasculaire ruimte met potentiële opname in weefsels, en katabolisme door proteasen tot kleine peptiden en aminozuren die vervolgens worden opgenomen in de endogene pool of uitgescheiden.

Eliminatie

De gemiddelde klaringswaarden van obiltoxaximab waren $3,35 \pm 0,932 \text{ ml/dag/kg}$ en veel lager dan de glomerulaire filtratiesnelheid, wat aangeeft dat er vrijwel geen renale klaring van obiltoxaximab is.

Bijzondere populaties

Effecten van geslacht, leeftijd en ras

De farmacokinetiek van obiltoxaximab werd beoordeeld via een farmacokinetische populatieanalyse met serummonsters van 370 gezonde proefpersonen die een enkelvoudige intraveneuze dosis kregen in vier klinische onderzoeken. Op basis van deze analyse hadden geslacht (vrouwelijk versus mannelijk), ras (niet-blank versus blank) of leeftijd (ouderen versus jonge personen) geen betekenisvolle effecten op de farmacokinetische parameters voor obiltoxaximab. Het aantal proefpersonen van 65 jaar en ouder dat deelnam aan de klinische onderzoeken van obiltoxaximab was echter niet voldoende om te kunnen bepalen of hun farmacokinetiek verschilt van die van jongere proefpersonen. Van de 320 proefpersonen in klinische onderzoeken met obiltoxaximab was 9,4% (30/320) 65 jaar en ouder, terwijl 2% (6/320) 75 jaar en ouder was.

Lichaamsgrootte-gerelateerde effecten

De klaring bij een hoog lichaamsgewicht (109 kg) was ongeveer 38% hoger dan in een referentiepopulatie. Dit betekent dat een dosering op basis van gewicht (16 mg/kg) resulteert in een stijging van AUC_{inf} met 12%, wat klinisch gezien niet betekenisvol is.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van obiltoxaximab is niet beoordeeld bij kinderen. De doseringsaanbevelingen in tabel 2 (rubriek 4.2) zijn afgeleid van simulaties met behulp van een farmacokinetische populatiebenadering die zodanig zijn ontwikkeld dat deze in overeenstemming zijn met de waargenomen blootstelling van volwassenen aan obiltoxaximab bij een dosis van 16 mg/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij met antrax geïnfecteerde niet-overlevende NZW-konijnen en cynomolgusmakaken die intraveneus obiltoxaximab (≥ 4 mg/kg) of controle kregen toegediend op het moment dat de ziekte werd bevestigd, werden laesies van het centraal zenuwstelsel (bacteriën, ontstekingen, bloedingen en incidenteel necrose) waargenomen. Microscopische veranderingen in de niet-overlevende dieren die obiltoxaximab kregen, waren het gevolg van de aanwezigheid van extravasculaire bacteriën en niet van het effect van obiltoxaximab. Er werd geen dosis-responsrelatie voor hersenhistopathologie geïdentificeerd. Er werden geen behandelingsgerelateerde hersenlaesies aangetoond bij met antrax geïnfecteerde overlevende NZW-konijnen (op dag 28) of cynomolgusmakaken (tot dag 56) na een enkelvoudige toediening van obiltoxaximab in doses tot 16 mg/kg respectievelijk 32 mg/kg/dosis. Er werden geen obiltoxaximab-gerelateerde neurogedragseffecten waargenomen bij overlevende, met antrax geïnfecteerde cynomolgusmakaken na behandeling met obiltoxaximab.

Er werd één embryonaal-foetaal ontwikkelingsonderzoek uitgevoerd bij drachtige, gezonde NZW-konijnen die vier intraveneuze doses obiltoxaximab tot 32 mg/kg (twee keer de dosis voor mensen op basis van mg/kg) kregen toegediend op de dagen 6, 10, 13 en 17 van de dracht. Er zijn geen aanwijzingen van schade aan het zwangere moederdier of de foetussen als gevolg van obiltoxaximab waargenomen. De cumulatieve blootstellingen bij NZW-konijnen ($10.000 \mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$) bij het NOAEL van 32 mg/kg/dosis ($n=4$ doses) op basis van AUC₀₋₁₅-dagen waren ongeveer het tweevoudige van de menselijke mannelijke en vrouwelijke gecombineerde gemiddelde AUC bij de klinische intraveneuze dosis van 16 mg/kg. De C_{max}-waarden na een dosis van 32 mg/kg waren $1180 \mu\text{g} \cdot \text{dag/ml}$.

Er zijn geen carcinogeniteits-, genotoxiciteits- en vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met obiltoxaximab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80 (E433)
Zoutzuur (E507, voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (E524, voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

7 jaar

Verdunde oplossing in infuuszak

Na verdunning in een infuuszak is een chemische, fysische en microbiële stabiliteit van 8 uur tijdens gebruik aangetoond bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) of in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van opening/reconstitutie/verdunning de risico's van microbiële besmetting uitsluit.

Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en de bewaarcondities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verdunde oplossing in spuit voor infusie

Na bereiding van een verdunde oplossing van NYXTHRACIS moet deze onmiddellijk worden toegediend en niet worden bewaard. Eventueel ongebruikt product moet worden afgevoerd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

600 mg/6 ml concentraat in injectieflacon (type I-glas) met rubberen stop en een dop van polypropyleen met aluminium verzegeling.

Verpakking bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Belangrijke bereidingsinstructies

- Het concentraat voor oplossing voor injectie moet voorafgaand aan toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. NYXTHRACIS is een heldere tot opaalachtige, kleurloze tot lichtgele tot lichtbruin-gele oplossing die enkele doorzichtige tot witte eiwitdeeltjes kan bevatten (die door inlinefiltratie worden verwijderd).
- Voer de injectieflacon af als de oplossing verkleurd is of vreemde deeltjes bevat (zie rubriek 3).
- De injectieflacon niet schudden.

Bereiding en verdunning in infuuszak

1. Bereken het benodigde aantal milligram obiltoxaximab door de aanbevolen dosis in mg/kg in tabel 2 (zie rubriek 4.2) te vermenigvuldigen met het lichaamsgewicht van de individuele patiënt in kilogram.
2. Bereken het benodigde volume in milliliter obiltoxaximab-concentraat voor oplossing voor infusie en het aantal injectieflacons dat nodig is voor de dosis door de berekende dosis in milligram (stap 1) te delen door de concentratie, 100 mg/ml. Met één injectieflacon kan 6 ml obiltoxaximab-concentraat voor oplossing voor infusie worden toegediend.

3. Kies de juiste maat infuuszak met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Trek een volume oplossing op uit de infuuszak dat gelijk is aan het berekende volume in milliliter van obiltoxaximab in stap 2 hierboven. Voer de oplossing die uit de infuuszak is opgetrokken af.
4. Trek het benodigde volume obiltoxaximab-concentraat voor oplossing voor infusie (berekend in stap 2) op uit de NYXTHRACIS-injectieflacon(s). Voer eventueel resterend ongebruikt concentraat in de NYXTHRACIS-injectieflacon(s) af.
5. Breng het benodigde volume obiltoxaximab-concentraat voor oplossing voor infusie over naar de gekozen infuuszak.
6. Draai de infuuszak voorzichtig ondersteboven om de oplossing te mengen. Niet schudden.
7. De infusie moet in 90 minuten worden toegediend met de infusiesnelheid zoals vermeld in tabel 3 (zie rubriek 4.2) met behulp van een inlinefilter van 0,22 micron.
8. De bereide oplossing is stabiel gedurende acht uur indien bewaard bij kamertemperatuur (20°C tot 25°C) of acht uur indien bewaard in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C.

Bereiding en verdunning in spuit voor infusie

1. Bereken het benodigde aantal milligram obiltoxaximab door de aanbevolen dosis in mg/kg in tabel 2 (zie rubriek 4.2) te vermenigvuldigen met het lichaamsgewicht van de individuele patiënt in kilogram.
2. Bereken het benodigde volume in milliliter obiltoxaximab-concentraat voor oplossing voor infusie en het aantal injectieflacons dat nodig is voor de dosis door de berekende dosis in milligram (stap 1) te delen door de concentratie, 100 mg/ml. Met één injectieflacon kan 6 ml NYXTHRACIS-concentraat voor oplossing voor infusie worden toegediend.
3. Kies de juiste maat spuit voor het totale toe te dienen infusievolume.
4. Trek met behulp van de gekozen spuit en een inlinefilter van 0,22 micron het benodigde volume obiltoxaximab-concentraat voor oplossing voor infusie (berekend in stap 2) op. Voer eventueel resterend ongebruikt concentraat in de NYXTHRACIS-injectieflacon(s) af.
5. Trek een juiste hoeveelheid 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie op om het totale infusievolume zoals vermeld in tabel 2 te bereiden.
6. Meng de oplossing voorzichtig. Niet schudden.
7. Na bereiding van een verdunde oplossing van obiltoxaximab, deze onmiddellijk toedienen. De oplossing niet in de spuit bewaren. Ongebruikt product afvoeren.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1485/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>, en de website van {naam van het nationaal bureau (link)}.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER
UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET
WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Lonza Biologics, Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de farmacokinetische methode voor obiltoxaximab (GCL-160) in menselijk serum te valideren, moet de houder van de handelsvergunning de resultaten van de testvalidatie voor de volgende aspecten indienen voorafgaand aan het in gebruik nemen van de test voor de monsteranalyse voor klinisch onderzoek AH501: interferentie door PA (63 en 83), EF, LF en ADA's, en de testprestaties in hemolytisch en lipemisch serum. Testen op parallelisme moeten worden uitgevoerd met praktijkmonsters van het geplande open-label veldonderzoek AH501.	In te dienen samen met het klinische eindverslag van onderzoek AH501
Om de klinische respons, de veiligheid en de verdraagbaarheid te beoordelen, met inbegrip van het ziektebeloop en de overleving bij personen met vermoedelijke, waarschijnlijke of bevestigde gevallen van inhalatie-antrax die met obiltoxaximab zijn behandeld, moet de vergunninghouder volgens een overeengekomen protocol het open-label fase 4-veldonderzoek AH501 uitvoeren en de resultaten van het eindverslag ervan indienen in het geval van een uitbraak van antrax in de landen waar obiltoxaximab is toegelaten en beschikbaar is.	In te dienen jaarverslagen Het eindverslag wordt uiterlijk twaalf maanden na de laatste toediening van obiltoxaximab of de laatste gegevensverzameling in geval van retrospectieve gegevensverzameling ingediend

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NYXTHRACIS 100 mg/ml steriel concentraat
obiltoxaximab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml: 100 mg obiltoxaximab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, sorbitol, E433, zoutzuur, natriumhydroxide, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
600 mg/6 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
i.v. na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Niet schudden.

QR-code moet nog worden opgenomen + www.obiltoxaximab-sfl.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in een koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1485/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

NYXTHRACIS 100 mg/ml steriel concentraat
obiltoxaximab
i.v. na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

600 mg/6 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

NYXTHRACIS 100 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie obiltoxaximab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is NYXTHRACIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is NYXTHRACIS en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

NYXTHRACIS bevat de werkzame stof obiltoxaximab. Obiltoxaximab is een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat zich hecht aan de toxinen die worden geproduceerd door de bacteriën die antrax veroorzaken en deze toxinen inactieveert.

NYXTHRACIS wordt in combinatie met antibiotica gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met antrax die is veroorzaakt door inademing van de bacterie (inhalatie-antrax).

NYXTHRACIS kan ook worden gebruikt als u mogelijk in contact bent gekomen met antraxbacteriën of antraxsporen, maar geen symptomen van de ziekte heeft, en als er geen andere behandeling beschikbaar en geschikt is.

2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat dit middel aan u wordt toegediend:

- als u (of uw kind) een erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame genetische aandoening, of als uw kind geen zoet voedsel of drank meer kan innemen omdat hij/zij misselijk is, braakt of last krijgt van onaangename klachten zoals een opgeblazen gevoel, buikkrampen of diarree.

De allergische reacties die kunnen optreden na behandeling met NYXTHRACIS kunnen soms ernstig zijn. Het kan zijn dat u een antihistaminicum krijgt voordat u NYXTHRACIS krijgt om het risico op allergische reacties te verminderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast NYXTHRACIS nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het kan zijn dat uw arts nog antibiotica (bijv. ciprofloxacin) voorschrijft als ondersteuning bij de behandeling van inhalatie-antrax.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.

Het is niet bekend of NYXTHRACIS een ongeboren kind schade kan toebrengen.

Het is niet bekend of NYXTHRACIS in de moedermelk terechtkomt. U en uw arts beslissen of u borstvoeding kunt geven nadat NYXTHRACIS aan u is toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

NYXTHRACIS kan bijwerkingen veroorzaken zoals hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid en braken. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen machines te bedienen.

NYXTHRACIS bevat sorbitol (E420)

Sorbitol is een bron van fructose (een soort suiker). Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie (HFI) heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, kan uw arts besluiten dat u (of uw kind) dit geneesmiddel niet mag krijgen. Patiënten met HFI kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt. Meld ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

NYXTHRACIS bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 6 ml met NYXTHRACIS, wat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

NYXTHRACIS wordt aan u toegediend door een arts of verpleegkundige. Uw arts of verpleegkundige berekent de dosis op basis van uw gewicht (of het gewicht van uw kind).

Uw arts, verpleegkundige of apotheker bereidt het geneesmiddel voor infusie.

De NYXTHRACIS-oplossing wordt in 90 minuten tijd toegediend via infusie (indruppeling) in een ader, meestal in uw arm. U wordt gecontroleerd terwijl u NYXTHRACIS krijgt en ook gedurende minstens een uur na de infusie.

Voordat NYXTHRACIS aan u wordt toegediend, krijgt u meestal geneesmiddelen om allergische reacties te voorkomen of te verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of de persoon die u de infusie geeft als u een of meer van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Jeuk, huiduitslag, kortademigheid of piepende ademhaling – dit kunnen symptomen zijn van een allergische reactie (overgevoeligheid).

Andere bijwerkingen van NYXTHRACIS zijn:

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Hoesten
- Pijn op infusieplaats
- Jeuk, huiduitslag, waaronder een jeukende verheven uitslag (netelroos)

Soms (komen voor bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- Allergische reacties
- Duizeligheid
- Gevoelloosheid
- Gevoeligheid van de ogen voor licht (fotofobie)
- Oorklachten
- Keelirritatie
- Schorre stem
- Bijholteverstopping
- Kortademigheid
- Pijn aan de lippen
- Eczeem, afschilferende huid
- Spiertrekkingen en spierspasmen
- Vermoeidheid
- Koude rillingen (het koud hebben)
- Borstongemak
- Pijn in het algemeen en pijn in ledematen, borst, kaak, spieren, banden, pezen of botten
- Zwelling op de infusieplaats, pijn of flebitis (ontstoken aderen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in een koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na verdunning in een infuuszak is een chemische, fysische en microbiële stabiliteit tijdens gebruik aangetoond van 8 uur bij kamertemperatuur (20 °C – 25 °C) of in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Na verdunning van NYXTHRACIS in een spuit voor infusie moet deze onmiddellijk worden toegediend en niet worden bewaard. Eventueel ongebruikt product moet worden afgevoerd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is obiltoxaximab. Elke ml concentraat bevat 100 mg obiltoxaximab. Eén injectieflacon van 6 ml bevat 600 mg obiltoxaximab.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, sorbitol (E420), polysorbaat 80 (E433), zoutzuur (E507) en natriumhydroxide (E524). Zie ook rubriek 2 “NYXTHRACIS bevat sorbitol”.

Hoe ziet NYXTHRACIS eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NYXTHRACIS is een helder tot opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel tot lichtbruin-geel concentraat voor oplossing.

NYXTHRACIS is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is en om ethische redenen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Meer informatie: www.obiltoxaximab-sfl.eu QR-code moet nog worden opgenomen