BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼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

Voraxaze 1 000 eenheden poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Na reconstitutie met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing bevat elke injectieflacon nominaal 1 000 eenheden glucarpidase*.

*Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voraxaze is geïndiceerd voor het verlagen van de toxische plasmaconcentratie van methotrexaat bij volwassenen en kinderen (met een leeftijd van 28 dagen en ouder) met vertraagde eliminatie van methotrexaat of met een risico op methotrexaattoxiciteit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Glucarpidase is bedoeld voor gebruik onder medisch toezicht.

Om rekening te houden met alle MTX-doses en infusieduren die een patiënt zou kunnen krijgen, wordt aanbevolen om lokale behandelingsprotocollen of -richtlijnen te gebruiken, indien voorhanden, om te bepalen wanneer glucarpidase moet worden toegediend.

Aanbevelingen voor interventie met glucarpidase worden overwogen wanneer de MTX-plasmagehaltes groter zijn dan 2 standaarddeviaties van de gemiddelde verwachte MTX-excretiecurve. Ook moet toediening van glucarpidase in het optimale geval plaatsvinden binnen 60 uur vanaf het begin van de HDMTX-infusie, omdat levensbedreigende toxiciteit na dit tijdstip mogelijk niet te voorkomen is. Uit klinische gegevens blijkt echter dat glucarpidase ook na dit tijdstip effectief blijft.

Aanbevelingen voor interventie met glucarpidase worden hieronder beschreven:

MTX-dosis:	**≤ 1 g/m²**	**1-8 g/m²**	**8-12 g/m²**
Infusieduur:	Gedurende 36-42 uur	Gedurende 24 uur	Gedurende ≤ 6 uur
Uren na start van MTX-infuus	Drempelwaarde MTX-plasmaconcentratie (µM)		
24 uur	-	-*	≥ 50
36 uur	-	≥ 30	≥ 30
42 uur	-	≥ 10	≥ 10

48 uur	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*begin met ondersteunende zorg als ≥ 120 µM is.

Als verdere richtlijn voor patiënten die een MTX-regime als korte infusie krijgen, kan toediening van glucarpidase worden overwogen zoals hier vermeld:

MTX-dosis:	**3-3,5 g/m²**	**5 g/m²**
Uren na start van MTX-infuus	Drempelwaarde MTX-plasmaconcentratie (µM)	
24 uur	≥ 20	-
36 uur	-	≥ 10
48 uur	≥ 5	≥ 6

Dosering

De aanbevolen dosering is een enkele dosis van 50 eenheden per kilogram (kg) via intraveneuze (i.v.) bolusinjectie gedurende 5 minuten.
Zodra de diagnose vertraagde eliminatie van methotrexaat (MTX) of het risico op MTX-toxiciteit is gesteld, moet glucarpidase meteen worden toegediend; het optimale tijdvenster voor toediening voor patiënten met vertraagde MTX-eliminatie is binnen 48 - 60 uur na aanvang van de MTX-infusie in hoge dosis. Folinezuur, ook bekend als leucovorine, is een concurrerend substraat van glucarpidase dat kan concurreren om de MTX-bindingsplaatsen (zie ook rubriek 4.5). Daarom wordt aanbevolen om folinezuur niet binnen 2 uur vóór of na de toediening van glucarpidase toe te dienen om mogelijke interactie tot een minimum te beperken.
Na toediening van glucarpidase zal intracellulair MTX de reductie van folaat tot zijn actieve vorm blijven remmen, zodat folinezuur niet eerder dan 2 uur na toediening van glucarpidase nodig zal blijven om de intracellulaire bron van biologisch actief folaat aan te vullen (zie ook rubriek 4.4).

Specifieke patiënten
Patiënten met nierfunctiestoornis
Uit een onderzoek naar de farmacokinetiek van glucarpidase bij afwezigheid van MTX bij 4 proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min) bleek dat de gemiddelde farmacokinetische parameters vergelijkbaar waren met de parameters die bij gezonde proefpersonen werden waargenomen.

Op grond hiervan wordt voor patiënten met een nierfunctiestoornis geen dosisaanpassing van glucarpidase aanbevolen.

Pediatrische patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten. Zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Reconstitueer elke injectieflacon Voraxaze 1 000 eenheden vóór gebruik met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing. Reconstitutie dient vlak vóór gebruik plaats te vinden (niet verder verdunnen). Het middel dient gedurende 5 minuten intraveneus te worden toegediend door middel van een intraveneuze bolusinjectie.
Na reconstitutie met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing zal elke 1 ml 1 000 eenheden glucarpidase bevatten.
Om de oplossing uit de injectieflacons te halen, moet een injectiespuit worden gebruikt die geschikt is voor het opzuigen van kleine hoeveelheden. Het is wellicht niet altijd mogelijk om de volledige 1 ml uit de injectieflacon op te zuigen, maar wanneer minimaal 0,90 ml uit de injectieflacon wordt gehaald, levert dat een hoeveelheid glucarpidase op die voldoende is voor het doseren.
Spoel de intraveneuze lijn vóór en na toediening door.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Pediatrische patiënten

Er is geen formele evaluatie uitgevoerd naar het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van glucarpidase.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over kinderen die jonger zijn dan 28 dagen.

Het is belangrijk om de MTX-plasmaconcentraties en nierfunctie bij baseline te meten en deze tijdens behandeling met een hoge dosis MTX te blijven controleren, zoals hieronder beschreven.

Voor het meten van MTX-concentraties na toediening van glucarpidase wordt de methode van hogedrukvloeistofchromatografie (HPLC) aanbevolen. De huidige immunoassays zijn onbetrouwbaar voor monsters die na de toediening van glucarpidase zijn afgenomen, omdat 4-deoxy-4-amino-N^{10}-methylpteroïnezuur (DAMPA), een inactieve metaboliet van MTX die na de toediening van glucarpidase wordt gevormd, interfereert met de meting van de MTX-concentratie. Deze interferentie leidt tot een overschatting van de MTX-concentratie. Het effect van DAMPA-interferentie zal gaandeweg afnemen naarmate DAMPA wordt geëlimineerd.

De DAMPA-concentraties bij patiënten die met glucarpidase werden behandeld, daalden binnen een gemiddelde halfwaardetijd van 8,6 uur. Bij de meeste patiënten waren de DAMPA-concentraties binnen 48 uur na toediening van glucarpidase gedaald tot minder dan 1 µmol/l. In klinische onderzoeken werden bij een kleine minderheid (≤ 3%) van de patiënten na 3 dagen DAMPA-concentraties van meer dan 1 µmol/l waargenomen.

Bij gebrek aan een meer specifieke HPLC-test wordt aanbevolen om de dosis folinezuur die binnen een tijdsbestek van 48 uur na glucarpidase wordt gebruikt te baseren op de MTX-concentratie in een monster dat vóór de toediening van glucarpidase werd afgenomen. Binnen 48 uur na de toediening van glucarpidase zijn de per immunoassay bepaalde MTX-concentraties mogelijk niet betrouwbaar om te gebruiken voor controle op rebound en moeten bevestigende HPLC-gegevens worden overwogen.

Meer dan 48 uur na de toediening van glucarpidase zullen de resultaten van immunoassays bij de meeste patiënten betrouwbaar zijn en dus gebruikt kunnen worden om de dosis folinezuur aan te passen of op rebound te controleren. In klinische onderzoeken had ~ 9% van de patiënten met een MTX-concentratie ≥ 50 µmol/l bij baseline een DAMPA-spiegel die na 4 dagen hoger bleef dan 1 µmol/l.

Routinecontrole van MTX-plasmaconcentraties dient te worden voortgezet in overeenstemming met de lokale richtlijnen.

Glucarpidase maakt bestaande nierschade of nierfalen dat ontstaat als gevolg van MTX-toediening niet ongedaan, maar verwijdert MTX om het risico op verdere niertoxiciteit te verminderen. Als zodanig moet andere ondersteunende zorg, waaronder hydratatie en alkalinisatie van de urine, bij het begin van de MTX-toediening worden gestart en in overeenstemming met de lokale behandelrichtlijnen worden voortgezet.

Na toediening van glucarpidase zijn allergie-achtige overgevoeligheidsreacties mogelijk, zie rubriek 4.8.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Glucarpidase kan de concentratie folinezuur verlagen, wat het rescue-effect van folinezuur kan verminderen tenzij het zoals aanbevolen wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Glucarpidase kan ook de concentraties van andere folaatanalogen of folaatanaloge metabole remmers verlagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van glucarpidase bij zwangere vrouwen. Glucarpidase wordt toegediend in combinatie met MTX, dat is gecontra-indiceerd bij zwangerschap. Aangezien het gebruik van MTX, een genotoxisch en teratogeen middel, een voorwaarde is voor het gebruik van glucarpidase, wordt niet verwacht dat het geneesmiddel een extra risico inhoudt voor patiënten die reeds MTX krijgen. Reproductieonderzoeken van glucarpidase bij dieren zijn niet uitgevoerd. Het is niet bekend of glucarpidase schadelijke effecten veroorzaakt tijdens zwangerschap en/of bij de foetus/het pasgeboren kind en of dit het vermogen tot voortplanting kan beïnvloeden. Glucarpidase mag alleen aan een zwangere vrouw worden gegeven als dit duidelijk nodig is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of glucarpidase/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met glucarpidase moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over de invloed van glucarpidase op de vruchtbaarheid bij de mens. Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd. Het is niet bekend of glucarpidase invloed heeft op de vruchtbaarheid.

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

Glucarpidase heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerelateerde bijwerkingen waren een branderig gevoel (< 1%), hoofdpijn (< 1%), paresthesie (2%), overmatig blozen (2%), het warm hebben (< 1%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 bevat de bijwerkingen die werden waargenomen in de combinatie van gepoolde klinische onderzoeksgegevens (489 patiënten) en gemelde bijwerkingen tijdens de postmarketingperiode. De bijwerkingen zijn gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën die zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1 000, < 1/100), zelden (≥ 1/10 000, < 1/1 000), zeer zelden (< 1/10 000). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld voor glucarpidase

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid
	Zeer zelden	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Branderig gevoel, hoofdpijn, paresthesie
	Zelden	Hypo-esthesie, somnolentie, tremor
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Soms	Overmatig blozen
	Zelden	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Pleurale effusie, keelbeklemming
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Bovenbuikpijn, diarree, nausea, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Pruritus, rash
	Zeer zelden	Geneesmiddeleneruptie, huidreactie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Kristalurie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Het warm hebben
	Zelden	Pyrexie, rebound-effect
	Zeer zelden	Reactie op infuusplaats

*Kristalurie is de voorkeursterm; de bijwerking verwijst naar DAMPA-kristalurie

Beschrijving van specifieke bijwerkingen
Net als bij elk intraveneus eiwitproduct zijn infusiegerelateerde reacties of overgevoeligheidsreacties mogelijk.
Aanbevolen wordt om patiënten te controleren op tekenen en symptomen van anafylaxie en een acute allergische reactie. Medische ondersteuning moet direct voorhanden zijn wanneer glucarpidase wordt toegediend.
Net als bij alle therapeutische eiwitten bestaat de mogelijkheid van immunogeniciteit. 205 patiënten die één (n=176), twee (n=27) of drie (n=2) doses glucarpidase kregen, werden geëvalueerd op antilichamen tegen glucarpidase. Drieënveertig van deze 205 patiënten (21%) hadden na toediening detecteerbare antilichamen tegen glucarpidase, waarvan 32 één dosis en 11 twee of drie doses glucarpidase kregen. Antilichaamtiters werden bepaald met behulp van een overbruggende *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) voor antilichamen tegen glucarpidase. Bij 22 van de 43 patiënten die positief testten op bindende antilichamen tegen glucarpidase werden neutraliserende antilichamen gedetecteerd.

Pediatrische patiënten

De incidentie van bijwerkingen die verband hielden met glucarpidase verschilde niet tussen pediatrische en volwassen patiënten.

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

Het veiligheidsprofiel van de negen patiënten die in klinische onderzoeken de hoogste doses Voraxaze hadden gekregen (bereik bij enkele dosis van 90,9 – 188,7 E/kg en/of cumulatief dosisbereik van 150,0 – 201,8 E/kg), was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel van alle patiënten.

In geval van overdosering wordt aanbevolen om de toediening van glucarpidase te stoppen, moeten patiënten worden geobserveerd en moet er passende ondersteunende zorg worden verleend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ontgiftingsmiddel voor antineoplastische behandeling, ATC-code: V03AF09.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Glucarpidase is een recombinant bacterieel enzym dat het carboxylterminale glutamaatresidu uit folinezuur en structureel verwante moleculen, zoals MTX, hydrolyseert. Glucarpidase zet MTX om in zijn inactieve metabolieten DAMPA en glutamaat. Omdat zowel DAMPA als glutamaat door de lever wordt gemetaboliseerd, biedt glucarpidase tijdens behandeling met een hoge dosis MTX bij patiënten met een nierfunctiestoornis een alternatieve route voor MTX-eliminatie.
Glucarpidase passeert het celmembraan vanwege zijn aanzienlijke moleculaire grootte niet en gaat derhalve de intracellulaire antineoplastische effecten van een hoge dosis MTX niet tegen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van glucarpidase is geëvalueerd in vier multicentrische, *compassionate use*, enkelarmige, open-label onderzoeken bij patiënten met vertraagde MTX-eliminatie als gevolg van een nierfunctiestoornis. Het primaire eindpunt in de klinische onderzoeken werd aangeduid als een klinisch belangrijke verlaging (*clinically important reduction*, CIR) in de MTX-concentratie en was gebaseerd op centrale HPLC-gegevens over MTX. Een patiënt werd geacht een CIR te hebben bereikt als alle centrale HPLC-plasmaconcentraties voor MTX na de eerste dosis glucarpidase ≤ 1 µmol/l waren.

In onderzoek 001 zaten 44 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de veiligheidspopulatie (mediane leeftijd 53,0; bereik van 10 – 78 jaar) en deze kregen een mediane dosis van 50 E/kg (bereik van 9,80 tot 58,14 E/kg). Van de 28 patiënten met centrale HPLC-gegevens bereikte 85,7% (95%-BI: 68,5% tot 94,3%) een CIR.

In onderzoek 002 zaten 214 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de veiligheidspopulatie (mediane leeftijd 17,0; bereik van 0 – 82 jaar) en deze kregen een mediane dosis van 49,23 E/kg (bereik van 10,87 tot 63,73 E/kg). Van de 84 patiënten met centrale HPLC-gegevens bereikte 54,8% (95%-BI: 44,2% tot 65,0%) een CIR.

In onderzoek 003 zaten 69 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de veiligheidspopulatie (mediane leeftijd 15,0; bereik van 0 – 71 jaar) en deze kregen een mediane dosis van 50 E/kg (bereik van 16,64 tot 100 E/kg). Van de 30 patiënten met centrale HPLC-gegevens bereikte 66,7% (95%-BI: 48,8% tot 80,8%) een CIR.

In onderzoek 006 zaten 149 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de veiligheidspopulatie (mediane leeftijd 18,0; bereik van 10 – 78 jaar) en deze kregen een mediane dosis van 48,73 E/kg (bereik van 17,86 tot 98,04 E/kg). Van de 27 patiënten met centrale HPLC-gegevens bereikte 51,9% (95%-BI: 34,0% tot 69,3%) een CIR.

Er werden in totaal 169 patiënten opgenomen in de gepoolde centrale HPLC-populatie voor MTX en deze kregen een mediane aanvangsdosis van 50 eenheden/kg (bereik van 11 tot 60 eenheden/kg). In de centrale HPLC-populatie voor MTX werd door 61,5% (95%-BI: 54,0% tot 68,5%) van de patiënten een CIR bereikt die maximaal 8 dagen aanhield. Binnen 15 minuten na toediening van glucarpidase trad een mediane afname in de MTX-concentratie op van > 98%.

Rebound (gedefinieerd als een toename van de MTX-concentratie van ten minste 1 µmol/l en ten minste twee keer het nadir na toediening van glucarpidase) trad op bij 19,4% van de patiënten in de centrale HPLC-populatie voor MTX. In totaal had de helft van de patiënten met rebound een maximale absolute stijging van de MTX-concentratie tussen 1 en 2 µmol/l en slechts 1 patiënt had een stijging van > 10 µmol/l (deze patiënt had vóór glucarpidase een MTX-concentratie van 165,86 µmol/l en kreeg een glucarpidasedosis van 10,53 E/kg). Van de 4 patiënten die na hun eerste glucarpidasedosis een rebound hadden en een tweede glucarpidasedosis kregen, daalde de MTX-concentratie mediaan met 84% en bereikten 2 patiënten een CIR.

Van de 410 patiënten in de gepoolde renaal evalueerbare populatie (patiënten bij wie na de glucarpidase ten minste één nierfunctiebeoordeling was uitgevoerd) die bij baseline vóór glucarpidase een serumcreatinine (sCr) van *Common Toxicity Criteria* graad ≥ 2 ontwikkelden, herstelden 262 (63,9%) naar graad 0 of 1. In de renaal evalueerbare populatie was er een 3,5-voudige toename van de gemiddelde sCr-concentratie vanaf vóór MTX tot vóór glucarpidase bij baseline (0,79 mg/dl tot 2,79 mg/dl). Na toediening van glucarpidase bleef het sCr stijgen (gemiddelde stijging van 0,24 mg/dl gedurende drie dagen) en begon daarna te dalen. De gemiddelde sCr-waarde op dag 22 was 1,27 mg/dl. Voor de 258 patiënten bij wie het aantal dagen tot herstel kon worden berekend, bedroeg de mediane tijd tot herstel 12,5 dagen (bereik van 1 – 213 dagen).

Pediatrische patiënten

De gepoolde databank voor klinische veiligheid betreffende glucarpidase bevat gegevens over 232 patiënten met een leeftijd tot 17 jaar. Binnen de centrale HPLC-populatie voor MTX bereikte 0% (0/1) van de patiënten in de leeftijd van ≥ 28 dagen tot < 2 jaar (subgroep van zuigelingen), 31,3% (5/16) van de patiënten in de leeftijd van ≥ 2 tot < 12 jaar (subgroep van kinderen) en 49,1% (27/55) van de patiënten in de leeftijd van ≥ 12 tot < 18 jaar een CIR. Binnen 15 minuten na toediening van glucarpidase trad in alle pediatrische subgroepen een mediane daling van de MTX-concentratie op van ≥ 95%.
Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte en om ethische redenen het 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 SmPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van glucarpidase bij afwezigheid van MTX werd onderzocht bij 8 gezonde proefpersonen na toediening gedurende 5 minuten van 50 eenheden/kg glucarpidase als intraveneuze injectie. Het activiteitsniveau van glucarpidase in serum werd gemeten met een enzymtest en de totale glucarpidaseconcentratie in serum werd gemeten met een *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). De gemiddelde maximale serumconcentratie (C_{max}) was 3,3 µg/ml en het gemiddelde oppervlak onder de curve ($AUC_{0\text{-}INF}$) was 23,3 µg·u/ml. De farmacokinetische parameters die werden afgeleid van de totale glucarpidaseconcentratie in serum waren vergelijkbaar met degene die werden gegenereerd op basis van het activiteitsniveau van glucarpidase in serum, behalve voor de eliminatiehalfwaardetijd, zoals hieronder beschreven.

Een klinisch relevante accumulatie van glucarpidase na een herhaalde injectie binnen een MTX-cyclus is niet waargenomen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_d) was 3,55 l.

Biotransformatie

Het product is een enzym en derhalve een eiwit. Het metabolisme van dergelijke producten bestaat uit de afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren en de metabole routes zijn dan ook

algemeen bekend. Conventionele onderzoeken naar biotransformatie zijn derhalve niet vereist en zijn niet uitgevoerd.
Het vermogen van de belangrijkste metaboliet, geproduceerd door de inwerking van glucarpidase op MTX (DAMPA), om CYP450-metaboliserende iso-enzymen te induceren of te remmen is *in vitro* onderzocht, waaruit mogelijke enzyminductie met CYP1A2 en CYP2C9 is gebleken. Beperkte inductie is alleen te verwachten bij een minderheid van de patiënten met de hoogste blootstelling aan DAMPA.

Eliminatie

Het activiteitsniveau van serumglucarpidase daalde met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 5,6 uur en de totale glucarpidaseconcentratie in serum daalde met een gemiddelde $t_{1/2}$ van 9 uur. De gemiddelde systemische klaring (CL) was 7,5 ml/min.

Specifieke patiëntengroepen

Patiënten met nierfunctiestoornis
Uit een onderzoek naar de farmacokinetiek van glucarpidase bij afwezigheid van MTX bij 4 proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min) bleek dat de gemiddelde farmacokinetische parameters overeenkwamen met de parameters die bij gezonde proefpersonen werden waargenomen.
Op grond hiervan wordt voor patiënten met een nierfunctiestoornis geen dosisaanpassing van glucarpidase aanbevolen.

Pediatrische patiënten
Er is geen formele evaluatie uitgevoerd naar het effect van leeftijd op de farmacokinetiek van glucarpidase.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden in het algemeen waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Het carcinogene, genotoxische en reproductietoxische potentieel van glucarpidase zijn niet onderzocht.
In een 14 dagen durend onderzoek bij honden werd een verlaagd aantal bloedplaatjes gemeld en intraveneuze humane equivalente doses van 278 en 1 389 eenheden/kg werden in verband gebracht met toenemende ernstige dosisgerelateerde toxiciteit die resulteerde in sterfgevallen of vroegtijdige euthanasie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose
Trometamol
Zinkacetaatdihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden (zie rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 5 jaar

Na reconstitutie is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik gedurende 24 uur bij 2ºC - 8ºC aangetoond. Vanuit microbiologisch oogpunt dient Voraxaze onmiddellijk na reconstitutie te worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden bij gebruik en de condities voorafgaand aan gebruik en zijn deze normaal niet langer dan 24 uur bij 2ºC tot 8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van type 1-glas van 3 ml (Ph Eur) met een stop van broombutyl en een standaard blauwe flip-off-verzegeling.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Elke injectieflacon moet met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing worden gereconstitueerd. Reconstitutie dient vlak vóór gebruik plaats te vinden (niet verder verdunnen). Het middel dient gedurende 5 minuten intraveneus te worden toegediend door middel van een intraveneuze bolusinjectie.

Na reconstitutie met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing zal elke 1 ml 1 000 eenheden glucarpidase bevatten. Om de oplossing uit de injectieflacons te halen, moet een injectiespuit worden gebruikt die geschikt is voor het opzuigen van kleine hoeveelheden. Het is wellicht niet altijd mogelijk om de volledige 1 ml uit de injectieflacon op te zuigen, maar wanneer minimaal 0,90 ml uit de injectieflacon wordt gehaald, levert dat een hoeveelheid glucarpidase op die voldoende is voor het doseren.

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

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

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Parijs
Frankrijk

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

EU/1/21/1586/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 Januari 2022

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.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) 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)
Kaneka Eurogentec S.A
Liege Science Park
Rue du Bois Saint Jean 14
4102 Seraing
België

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, VK (Noord-Ierland)

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

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 hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

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 VOORWAARDEN 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**
Voor verdere karakterisering van de werkzaamheid en veiligheid van glucarpidase die is geïndiceerd om de toxische plasmaconcentratie van methotrexaat te verminderen bij volwassenen en kinderen (van 28 dagen en ouder) met vertraagde eliminatie van methotrexaat of met een risico op methotrexaattoxiciteit, moet de vergunninghouder een onderzoek op basis van een glucarpidase-patiëntenregister uitvoeren met patiënten met een verstoorde methotrexaatklaring overeenkomstig een overeengekomen protocol en de resultaten van dit onderzoek indienen.	Jaarlijkse updates moeten worden ingediend op het moment van de jaarlijkse herbeoordeling.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Voraxaze 1 000 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
Glucarpidase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 1 000 eenheden glucarpidase geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door recombinant-DNA-technologie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: lactose, trometamol en zinkacetaatdihydraat

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor injectie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik
Reconstitueren met 1 ml natriumchloride 9 mg/ml oplossing voor injectie vlak vóór gebruik (niet verder verdunnen)

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

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

SERB SAS, 32 rue de Monceau, 75008 Parijs, Frankrijk

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

EU/1/21/1586/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Injectieflacon

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

Voraxaze 1 000 eenheden poeder voor injectie
Glucarpidase
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

na reconstitutie: 1 000 eenheden in 1 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Voraxaze 1 000 eenheden poeder voor oplossing voor injectie
glucarpidase

▼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 krijgt 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.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

De werkzame stof in dit geneesmiddel is glucarpidase, een enzym dat het kankergeneesmiddel methotrexaat afbreekt.

Voraxaze wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen die ouder zijn dan 28 dagen wanneer ze methotrexaat krijgen voor de behandeling van kanker, maar hun lichaam niet in staat is om zich snel genoeg van de methotrexaat te ontdoen en ze het risico lopen op ernstige bijwerkingen. Het geneesmiddel breekt de methotrexaat in de bloedbaan af, waardoor de hoeveelheid methotrexaat daalt en de bijwerkingen onder controle blijven en niet erger worden. Het werkt erg snel en kan de hoeveelheid methotrexaat in de bloedbaan in 15 minuten met meer dan 90% verminderen. Het geneesmiddel dringt niet door in de cellen en verhindert dus niet dat methotrexaat dat al in de kankercellen aanwezig is, de kanker kan behandelen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- 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 voordat u dit middel krijgt.
U krijgt dit geneesmiddel zo snel mogelijk nadat uw arts heeft besloten dat u het nodig heeft om ernstige bijwerkingen van methotrexaat te voorkomen.

Dit geneesmiddel alleen kan niet alle bijwerkingen van een hoge dosis methotrexaat voorkomen of stoppen en u zult indien nodig ook andere behandelingen en ondersteunende zorg krijgen.

Het is belangrijk dat uw arts weet hoeveel methotrexaat in uw bloed zit en hoe goed uw nieren werken. U krijgt tests om dit van tevoren en na behandeling met dit geneesmiddel te controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel kan worden gegeven aan kinderen vanaf 28 dagen oud. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 28 dagen zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op de hoeveelheid folinezuur in uw lichaam, een ander middel dat uw arts u kan geven om toxiciteit (giftigheid) van methotrexaat te verminderen. Als voorzorgsmaatregel zal uw arts de tijdstippen van uw folinezuur en de doses Voraxaze aanpassen, zodat er minimaal 2 uur tussen de beide geneesmiddelen zit. Uw arts zal de toediening van folinezuur niet eerder dan 2 uur na de toediening van glucarpidase hervatten.

Tijdens klinische onderzoeken zijn er geen andere interacties tussen dit middel en andere geneesmiddelen gemeld.

Zwangerschap en borstvoeding
Neem contact op met uw arts als u zwanger bent of borstvoeding geeft of als u zwanger wilt worden.

Omdat dit geneesmiddel alleen wordt gebruikt bij mensen die al methotrexaat hebben gekregen, waarvan bekend is dat het schadelijke effecten kan hebben op een zich ontwikkelende baby, zijn er geen onderzoeken gedaan om te bepalen of dit geneesmiddel op zichzelf schadelijke effecten kan hebben op een zich ontwikkelende baby tijdens de zwangerschap en of het wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

Dit geneesmiddel wordt gedurende 5 minuten als een injectie in een ader gegeven. Uw arts zal op basis van uw gewicht de juiste dosis voor u bepalen. De aanbevolen dosering is 50 eenheden per kilogram lichaamsgewicht.

Omdat dit geneesmiddel onder medisch toezicht wordt gegeven, is het niet waarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als u denkt dat u meer heeft gekregen dan zou mogen, spreek dan met uw arts of verpleegkundige.

U wordt na behandeling met dit geneesmiddel gecontroleerd op veranderingen in de hoeveelheid methotrexaat in uw bloed.

4. Mogelijke bijwerkingen?

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

Vertel het uw arts of een lid van de medische staf onmiddellijk als u last krijgt van een of meer van de volgende verschijnselen:

- Zwelling van de keel, beklemd gevoel in de borst, moeite met ademhalen
- Zwelling van de handen, voeten, gezicht, lippen of mond
- Huiduitslag, met of zonder overmatig blozen en zwelling van het gezicht
- Beven of koude rillingen zonder koorts

Als u een van de bovenstaande verschijnselen heeft, heeft u mogelijk een ernstige allergische reactie en wellicht dringend medische hulp nodig. Deze bijwerkingen (allergische reacties) zijn erg zeldzaam en als ze optreden, is dat meestal op de dag van de behandeling.

U moet het uw arts of een lid van de medische staf zo snel mogelijk vertellen als u een van de volgende bijwerkingen krijgt. Deze zijn ook zeldzaam, maar zijn gemeld tijdens de behandeling met dit geneesmiddel:

- Koorts
- Hoofdpijn
- Een tintelend of prikkelend gevoel op de huid (“tintelingen”)
- Een branderig gevoel op de huid

Als u andere bijwerkingen ondervindt die niet in deze bijsluiter worden genoemd, vertel dit dan uw arts of een lid van de medische staf.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden (zie de gegevens hieronder). 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 de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

U krijgt dit geneesmiddel onder medisch toezicht. Het wordt bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C bewaard en mag niet in een vriezer worden bewaard.

Uiterste gebruiksdatum**:** dit geneesmiddel wordt niet gebruikt na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon en omdoos staat vermeld. De apotheker zal dit vóór de verstrekking controleren.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is glucarpidase.

Voraxaze bevat lactose, trometamol en zinkacetaatdihydraat

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

Elke verpakking bevat één injectieflacon met een wit of gebroken wit gelyofiliseerd poeder dat met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing moet worden gereconstitueerd (niet meegeleverd).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Parijs
Frankrijk

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

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, VK (Noord-Ierland)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:
Elke injectieflacon Voraxaze moet met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing worden gereconstitueerd. Reconstitutie dient vlak vóór gebruik plaats te vinden (niet verder verdunnen). Het middel dient gedurende 5 minuten intraveneus te worden toegediend door middel van een intraveneuze bolusinjectie.

Na reconstitutie met 1 ml steriele 0,9% natriumchlorideoplossing zal elke 1 ml 1 000 eenheden glucarpidase bevatten. Om de oplossing uit de injectieflacons te halen, moet een injectiespuit worden gebruikt die geschikt is voor het opzuigen van kleine hoeveelheden. Het is wellicht niet altijd mogelijk om de volledige 1 ml uit de injectieflacon op te zuigen, maar wanneer minimaal 0,90 ml uit de injectieflacon wordt gehaald, levert dat een hoeveelheid glucarpidase op die voldoende is voor het doseren.

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

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.