

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Voraxaze 1.000 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Μετά την ανασύσταση με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, κάθε φιαλίδιο περιέχει ονομαστικές 1.000 μονάδες γλουκαρπιδάσης*.

*Παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκή προς υπόλευκη κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Voraxaze ενδείκνυται για τη μείωση της τοξικής συγκέντρωσης της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα σε ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 28 ημερών και άνω) με καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης ή που διατρέχουν κίνδυνο τοξικότητας από μεθοτρεξάτη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η γλουκαρπιδάση προορίζεται για χρήση υπό ιατρική επίβλεψη.

Προκειμένου να ληφθούν υπόψη όλες οι δόσεις και οι διάρκειες έγχυσης MTX που θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε ένα ασθενή, συνιστάται η χρήση των τοπικών πρωτοκόλλων ή κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας, εφόσον διατίθενται, για να προσδιοριστεί πότε πρέπει να χορηγηθεί γλουκαρπιδάση.

Οι συστάσεις για την παρέμβαση με γλουκαρπιδάση λαμβάνονται υπόψη όταν τα επίπεδα MTX στο πλάσμα είναι μεγαλύτερα από 2 μονάδες τυπικής απόκλισης της μέσης αναμενόμενης καμπύλης απέκκρισης MTX. Επίσης, η χορήγηση της γλουκαρπιδάσης πρέπει να πραγματοποιείται ιδανικά εντός 60 ωρών από την έναρξη της έγχυσης HDMTX, καθώς ενδέχεται να μην είναι εφικτή η αποτροπή των απειλητικών για τη ζωή τοξικοτήτων πέρα από αυτό το χρονικό σημείο. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η γλουκαρπιδάση συνεχίζει να είναι αποτελεσματική και μετά από αυτό το χρονικό παράθυρο.

Οι συστάσεις για την παρέμβαση με γλουκαριπιδάση περιγράφονται παρακάτω:

Δόση MTX:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Διάρκεια έγχυσης:	Πέραν των 36-42 ωρών	Πέραν των 24 ωρών	Πέραν των ≤ 6 ωρών
Ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης MTX	Κατώφλι συγκέντρωσης MTX στο πλάσμα (μM)		
24 ώρες	-	.*	≥ 50
36 ώρες	-	≥ 30	≥ 30
42 ώρες	-	≥ 10	≥ 10
48 ώρες	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*ξεκινήστε υποστηρικτική φροντίδα όταν ≥ 120 μM”.

Ως περαιτέρω οδηγός για ασθενείς που λαμβάνουν σχήματα σύντομης έγχυσης MTX, η χορήγηση γλουκαριπιδάσης μπορεί να εξεταστεί όπως περιγράφεται παρακάτω:

Δόση MTX:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης MTX	Κατώφλι συγκέντρωσης MTX στο πλάσμα (μM)	
24 ώρες	≥ 20	-
36 ώρες	-	≥ 10
48 ώρες	≥ 5	≥ 6

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι μία μονή δόση 50 μονάδων ανά κιλό (kg) με ταχεία ενδοφλέβια (ΕΦ) χορήγηση σε διάστημα 5 λεπτών.

Μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση καθυστερημένης αποβολής της μεθοτρεξάτης (MTX) ή ο κίνδυνος για τοξικότητα από MTX, η γλουκαριπιδάση πρέπει να χορηγηθεί χωρίς καθυστέρηση. Στους ασθενείς με καθυστερημένη αποβολή της MTX, το χρονικό παράθυρο για τη χορήγηση είναι εντός 48–60 ωρών από την έναρξη της έγχυσης υψηλής δόσης MTX. Το φολινικό οξύ, γνωστό επίσης ως λευκοβορίνη, είναι ένα ανταγωνιστικό υπόστρωμα της γλουκαριπιδάσης που ενδέχεται να δρα ανταγωνιστικά για τις περιοχές δέσμευσης της MTX (βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Συνεπώς συνιστάται το φολινικό οξύ να μη χορηγείται σε διάστημα 2 ωρών πριν ή μετά τη χορήγηση της γλουκαριπιδάσης για την ελαχιστοποίηση ενδεχόμενης αλληλεπίδρασης.

Η ενδοκυτταρική MTX θα συνεχίσει να αναστέλλει τη μείωση του φυλλικού οξέος στην ενεργή του μορφή έπειτα από τη χορήγηση της γλουκαριπιδάσης, συνεπώς θα συνεχίσει να απαιτείται φολινικό οξύ το νωρίτερο 2 ώρες μετά τη χορήγηση της γλουκαριπιδάσης για την αναπλήρωση της ενδοκυτταρικής πηγής βιολογικός δραστικού φυλλικού οξέος. (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της γλουκαριπιδάσης απουσία MTX σε 4 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCr <30 mL/min) έδειξε ότι οι μέσες τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε υγιή άτομα.

Με αυτή τη βάση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της γλουκαριπιδάσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Βλέπε παράγραφο 4.4.

Τρόπος χορήγησης

Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο Voraxaze 1.000 μονάδων με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% πριν από τη χρήση. Η ανασύσταση πρέπει να γίνεται αμέσως πριν από τη

χρήση (μην αραιώσετε περαιτέρω). Πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια με ενδοφλέβια ένεση (bolus) σε διάστημα 5 λεπτών.

Μετά την ανασύσταση με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, κάθε 1 mL θα περιέχει 1.000 μονάδες γλουκαρπιδάσης.

Πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα κατάλληλη για την αναρρόφηση μικρού όγκου για την αφαίρεση του διαλύματος από τα φιαλίδια. Ενδέχεται να μην είναι πάντα εφικτή η αναρρόφηση ενός πλήρους 1 mL από το φιαλίδιο, αλλά η αφαίρεση τουλάχιστον 0,90 mL από το φιαλίδιο παρέχει επαρκή ποσότητα γλουκαρπιδάσης για τη δοσολογία.

Εκπλύνετε την ενδοφλέβια παροχή πριν και μετά τη χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη αξιολόγηση της επίδρασης της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της γλουκαρπιδάσης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 28 ημερών.

Είναι σημαντικό να μετρηθεί η γραμμή βάσης των συγκεντρώσεων MTX στο πλάσμα καθώς και η νεφρική λειτουργία και να συνεχιστεί η παρακολούθησή τους καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με MTX υψηλής δόσης, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Συνιστάται η μέθοδος χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων MTX έπειτα από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης. Οι τρέχοντες ανοσοπροσδιορισμοί δεν είναι αξιόπιστοι για δείγματα που συλλέγονται έπειτα από τη χορήγηση γλουκαρπιδάσης λόγω του 4-δεοξυ-4-αμινο-N¹⁰-μεθυλπτεροϊκού οξέος (DAMPA), ενός ανενεργού μεταβολίτη της MTX που σχηματίζεται έπειτα από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης, προκαλώντας παρεμβολές στη μέτρηση της συγκέντρωσης της MTX. Η παρεμβολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση της συγκέντρωσης της MTX. Η επίδραση της παρεμβολής του DAMPA μειώνεται με το πέρασμα του χρόνου καθώς το DAMPA αποβάλλεται.

Οι συγκεντρώσεις του DAMPA σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με γλουκαρπιδάση βρίσκονταν εντός μέσου χρόνου ημιζωής 8,6 ωρών. Στην πλειονότητα των ασθενών, οι συγκεντρώσεις του DAMPA είχαν μειωθεί σε κάτω του 1 μmol/l εντός 48 ωρών από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης. Σε κλινικές μελέτες, οι συγκεντρώσεις του DAMPA άνω του 1 μmol/L έχουν παρατηρηθεί πέρα των 3 ημερών σε μικρή μειονότητα (≤3%) ασθενών.

Απουσία πιο ειδικού προσδιορισμού με HPLC, συνιστάται η δόση φολινικού οξέος που θα χρησιμοποιηθεί στο χρονικό διάστημα των 48 ωρών μετά τη γλουκαρπιδάση να βασίζεται στη συγκέντρωση της MTX από δείγμα που έχει ληφθεί πριν από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης. Εντός 48 ωρών από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης, οι συγκεντρώσεις της MTX που καθορίζονται με ανοσοπροσδιορισμό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αξιόπιστα για την παρακολούθηση της υποτροπής (rebound) και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης δεδομένων HPLC για επιβεβαίωση.

Πέρα των 48 ωρών από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης, τα αποτελέσματα ανοσοπροσδιορισμού θα είναι αξιόπιστα για την πλειονότητα των ασθενών και επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προσαρμογή της δόσης φολινικού οξέος ή την παρακολούθηση για υποτροπή. Σε κλινικές μελέτες, το ~9% των ασθενών με συγκέντρωση MTX γραμμής βάσης $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ είχαν επίπεδα DAMPA που επέμεναν άνω του $1 \mu\text{mol/l}$ πέρα από τις 4 ημέρες.

Η τακτική παρακολούθηση των συγκεντρώσεων MTX στο πλάσμα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Η γλουκαρπιδάση δεν αναστρέφει προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη ή νεφρική ανεπάρκεια που προκύπτει ως συνέπεια της χορήγησης της MTX, αλλά απομακρύνει τη MTX για τη μείωση του κινδύνου πρόκλησης περαιτέρω νεφρικής τοξικότητας. Συνεπώς, άλλη υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης και της αλκαλοποίησης των ούρων, πρέπει να ξεκινήσει με την έναρξη της χορήγησης της MTX και να συνεχιστεί σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αλλεργικού τύπου είναι πιθανές έπειτα από τη χορήγηση γλουκαρπιδάσης, βλ. παράγραφο 4.8.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η γλουκαρπιδάση μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση του φολινικού οξέος, που ενδέχεται να μειώσει την επίδραση της θεραπείας διάσωσης με φολινικό οξύ, εκτός αν χορηγηθεί η συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Η γλουκαρπιδάση μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις άλλων αναλόγων του φυλλικού οξέος ή μεταβολικών αναστολέων αναλόγων του φυλλικού οξέος.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γλουκαρπιδάσης σε έγκυες γυναίκες. Η γλουκαρπιδάση χορηγείται σε συνδυασμό με τη MTX, η οποία αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη. Καθώς η χρήση της MTX, ενός γονοτοξικού και τερατογόνου παράγοντα, αποτελεί προϋπόθεση για τη χρήση της γλουκαρπιδάσης, το φαρμακευτικό προϊόν δεν θεωρείται ότι παρουσιάζει πρόσθετο κίνδυνο σε ασθενείς οι οποίοι ήδη λαμβάνουν MTX. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την επίδραση της γλουκαρπιδάσης στην αναπαραγωγή. Δεν είναι γνωστό αν η γλουκαρπιδάση προκαλεί επιβλαβείς επιδράσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή/και στο έμβryo/νεογέννητο παιδί ή αν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Η γλουκαρπιδάση πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η γλουκαρπιδάση/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με γλουκαρπιδάση, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της γλουκαρπιδάσης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την επίδραση στη γονιμότητα. Δεν είναι γνωστό αν η γλουκαρπιδάση επηρεάζει τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γλουκαρπιδάση δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αίσθημα καύσου (<1%), κεφαλαλγία (<1%), παραισθησία (2%), ερυθρίαση (2%), αίσθηση θερμότητας (<1%).

Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν παρατηρηθεί από τον συνδυασμό συγκεντρωτικών δεδομένων κλινικών μελετών (489 ασθενείς) και αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορίες συχνότητας και καθορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για τη γλουκαρπιδάση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνια	Υπερευαισθησία
	Πολύ σπάνια	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνά	Αίσθημα καύσου, κεφαλαλγία, παραισθησία
	Σπάνια	Υπαισθησία, υπνηλία, τρόμος
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ σπάνια	Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνά	Ερυθρίαση
	Σπάνια	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνια	Υπεζωκοτική συλλογή, σφίξιμο στον φάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Σπάνια	Άνω κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Σπάνια	Κνησμός, εξάνθημα
	Πολύ σπάνια	Φαρμακευτικό εξάνθημα, δερματική αντίδραση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνια	Κρυσταλλουρία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνά	Αίσθηση θερμότητας
	Σπάνια	Πυρεξία, φαινόμενο υποτροπής (rebound)
	Πολύ σπάνια	Αντίδραση της θέσης έγχυσης

*Κρυσταλλουρία είναι ο προτιμώμενος όρος. Η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρεται στην κρυσταλλουρία DAMPA

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Όπως με κάθε ενδοφλέβιο πρωτεϊνικό προϊόν, υπάρχει το ενδεχόμενο αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα αναφυλαξίας και οξείας αλλεργικής αντίδρασης. Πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική υποστήριξη κατά τη χορήγηση

της γλουκαρπιδάσης. Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. 205 ασθενείς που έλαβαν μία (n=176), 2 (n=27) ή 3 (n=2) δόσεις γλουκαρπιδάσης αξιολογήθηκαν για αντισώματα αντι-γλουκαρπιδάσης. Σαράντα τρεις από τους 205 ασθενείς (21%) είχαν ανιχνεύσιμα αντισώματα αντι-γλουκαρπιδάσης έπειτα από τη χορήγηση, εκ των οποίων οι 32 έλαβαν 1 δόση και οι 11 έλαβαν 2 ή 3 δόσεις γλουκαρπιδάσης. Οι τίτλοι αντισωμάτων προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας ενζυμικό ανοσοπροσοφορικό προσδιορισμό (ELISA) Γεφύρωσης για τα αντισώματα αντι-γλουκαρπιδάσης. Ανιχνεύθηκαν εξουδετερωτικά αντισώματα σε 22 από τους 43 ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί σε αντισώματα δέσμευσης αντι-γλουκαρπιδάσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη γλουκαρπιδάση δεν διέφερε μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Το προφίλ ασφάλειας των εννέα ασθενών που έλαβαν τις υψηλότερες δόσεις Voraxaze σε κλινικές μελέτες (εύρος μονής δόσης 90,9 – 188,7 U/kg ή/και εύρος συσσωρευτικής δόσης 150,0 – 201,8 U/kg) ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας όλων των ασθενών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η διακοπή της χορήγησης της γλουκαρπιδάσης, η παρακολούθηση των ασθενών και η παροχή κατάλληλης υποστηρικτικής φροντίδας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντας για τη μείωση της τοξικότητας της αντινεοπλασματικής θεραπείας, Κωδικός ATC: V03AF09.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η γλουκαρπιδάση είναι ένα ανασυνδυασμένο βακτηριακό ένζυμο που υδρολύει τα υπολείμματα καρβοξυλο-τερματικού γλουταμικού οξέος από το φυλλικό οξύ και δομικά σχετιζόμενων μορίων όπως η MTX. Η γλουκαρπιδάση μετατρέπει τη MTX στους ανενεργούς μεταβολίτες της, DAMPA και γλουταμικό οξύ. Καθώς τόσο το DAMPA όσο και το γλουταμικό οξύ μεταβολίζονται από το ήπαρ, η γλουκαρπιδάση παρέχει μια εναλλακτική οδό για την αποβολή της MTX σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια θεραπείας με υψηλή δόση MTX.

Λόγω του μεγάλου μοριακού μεγέθους της, η γλουκαρπιδάση δεν διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και συνεπώς δεν εξουδετερώνει τις ενδοκυτταρικές αντινεοπλασματικές επιδράσεις της υψηλής δόσης MTX.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της γλουκαρπιδάσης έχει αξιολογηθεί σε τέσσερις ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρικές, παρηγορητικής χρήσης, μονού σκέλους μελέτες σε ασθενείς με καθυστερημένη αποβολή της MTX λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας. Το κύριο καταληκτικό σημείο των κλινικών

μελετών ήταν η κλινικά σημαντική μείωση (CIR) στη συγκέντρωση MTX και βασίστηκε στα κεντρικά δεδομένα MTX με HPLC. Ένας ασθενής θεωρείται ότι πέτυχε CIR αν όλες οι κεντρικές συγκεντρώσεις MTX στο πλάσμα με HPLC μετά την πρώτη δόση γλουκαρπιδάσης ήταν ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$.

Στη Μελέτη 001, 44 άντρες και γυναίκες ασθενείς βρίσκονταν στον πληθυσμό ασφαλείας (διάμεση ηλικία 53,0, εύρος 10 – 78 ετών) και έλαβαν διάμεση δόση 50 U/kg (εύρος 9,80 έως 58,14 U/kg). Από τους 28 ασθενείς με κεντρικά δεδομένα HPLC, 85,7% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 68,5% έως 94,3%) πέτυχαν CIR.

Στη Μελέτη 002, 214 άντρες και γυναίκες ασθενείς βρίσκονταν στον πληθυσμό ασφαλείας (διάμεση ηλικία 17,0, εύρος 0 - 82 ετών) και έλαβαν διάμεση δόση 49,23 U/kg (εύρος 10,87 έως 63,73 U/kg). Από τους 84 ασθενείς με κεντρικά δεδομένα HPLC, 54,8% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 44,2% έως 65,0%) πέτυχαν CIR.

Στη Μελέτη 003, 69 άντρες και γυναίκες ασθενείς βρίσκονταν στον πληθυσμό ασφαλείας (διάμεση ηλικία 15,0, εύρος 0 - 71 ετών) και έλαβαν διάμεση δόση 50 U/kg (εύρος 16,64 έως 100 U/kg). Από τους 30 ασθενείς με κεντρικά δεδομένα HPLC, 66,7% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 48,8% έως 80,8%) πέτυχαν CIR.

Στη Μελέτη 006, 149 άντρες και γυναίκες ασθενείς βρίσκονταν στον πληθυσμό ασφαλείας (διάμεση ηλικία 18,0, εύρος 10 – 78 ετών) και έλαβαν διάμεση δόση 48,73 U/kg (εύρος 17,86 έως 98,04 U/kg). Από τους 27 ασθενείς με κεντρικά δεδομένα HPLC, 51,9% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 34,0% έως 69,3%) πέτυχαν CIR.

Συνολικά 169 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στον συγκεντρωτικό κεντρικό πληθυσμό MTX με HPLC και έλαβαν διάμεση αρχική δόση 50 μονάδων/kg (εύρος 11 έως 60 μονάδες/kg). Η CIR επιτεύχθηκε από το 61,5% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 54,0% έως 68,5%) των ασθενών στον κεντρικό πληθυσμό MTX με HPLC η οποία διατηρήθηκε για έως και 8 ημέρες. Διάμεση μείωση > 98% στη συγκέντρωση MTX παρουσιάστηκε εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης.

Υποτροπή (ορίζεται ως αύξηση στη συγκέντρωση της MTX κατά τουλάχιστον 1 $\mu\text{mol/L}$ και τουλάχιστον διπλάσια της τιμής ναδίρ μετά τη γλουκαρπιδάση) εμφάνισε το 19,4% των ασθενών στον κεντρικό πληθυσμό MTX με HPLC. Συνολικά, οι μισοί ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή είχαν μέγιστη απόλυτη αύξηση της συγκέντρωσης της MTX μεταξύ 1 και 2 $\mu\text{mol/L}$, και μόνο 1 ασθενής είχε αύξηση >10 $\mu\text{mol/L}$ (αυτός ο ασθενής είχε συγκέντρωση MTX πριν από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης 165,86 $\mu\text{mol/L}$ και έλαβε δόση γλουκαρπιδάσης 10,53 U/kg). Από τους 4 ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή μετά την πρώτη δόση γλουκαρπιδάσης και έλαβαν δεύτερη δόση γλουκαρπιδάσης, υπήρξε διάμεση μείωση της συγκέντρωσης της MTX κατά 84% και 2 πέτυχαν CIR.

Από τους 410 ασθενείς στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο για τη νεφρική λειτουργία πληθυσμό (ασθενείς που είχαν τουλάχιστον μία αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης) που παρουσίασαν κρεατινίνη στον ορό (sCr) βαθμού ≥ 2 σύμφωνα με τα συνήθη κριτήρια τοξικότητας στη γραμμή βάσης πριν από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης, οι 262 (63,9%) επανήλθαν σε βαθμό 0 ή 1. Στον αξιολογήσιμο για τη νεφρική λειτουργία πληθυσμό υπήρξε 3,5-πλάσια αύξηση στη μέση συγκέντρωση sCr σε σχέση με τη γραμμή βάσης πριν από τη χορήγηση της MTX έως πριν από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης (0,79mg/dL έως 2,79 mg/dL). Μετά τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης, η sCr συνέχισε να αυξάνεται (μέση αύξηση 0,24 mg/dL σε διάστημα τριών ημερών) και έπειτα άρχισε να μειώνεται. Η μέση τιμή της sCr την ημέρα 22 ήταν 1,27 mg/dL. Για τους 258 ασθενείς για τους οποίους ήταν εφικτός ο υπολογισμός των ημερών έως την ανάρρωση, ο διάμεσος χρόνος ανάρρωσης ήταν 12,5 ημέρες (εύρος 1–213 ημέρες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συγκεντρωτική βάση δεδομένων κλινικής ασφάλειας για τη γλουκαρπιδάση περιλαμβάνει δεδομένα για 232 ασθενείς έως 17 ετών. Στον κεντρικό πληθυσμό MTX με HPLC, 0% (0/1) των ασθενών ηλικίας ≥ 28 ημερών έως <2 ετών (Υποομάδα βρεφών), 31,3% (5/16) των ασθενών ηλικίας ≥ 2 έως

<12 ετών (Υποομάδα παιδιών) και 49,1% 27/55 των ασθενών ηλικίας ≥ 12 έως <18 ετών πέτυχαν CIR. Διάμεση μείωση $\geq 95\%$ στη συγκέντρωση MTX παρουσιάστηκε εντός 15 λεπτών από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης σε όλες τις παιδιατρικές υποομάδες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών περιπτώσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της γλουκαρπιδάσης απουσία της MTX μελετήθηκε σε 8 υγιή άτομα έπειτα από τη χορήγηση 50 μονάδων/kg γλουκαρπιδάσης ως ενδοφλέβια ένεση σε διάστημα 5 λεπτών. Τα επίπεδα δραστηριότητας της γλουκαρπιδάσης στον ορό μετρήθηκαν με ενζυμικό προσδιορισμό και οι συνολικές συγκεντρώσεις γλουκαρπιδάσης στον ορό μετρήθηκαν με ενζυμικό ανοσοπροσοφορικό προσδιορισμό (ELISA). Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) ήταν 3,3 $\mu\text{g/mL}$ και η μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_{0-Inf}) ήταν 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που προήλθαν από τις συνολικές συγκεντρώσεις γλουκαρπιδάσης στον ορό ήταν παρόμοιες με αυτές που παράγονται από τα επίπεδα δραστηριότητας της γλουκαρπιδάσης στον ορό με εξαίρεση τον χρόνο ημιζωής της αποβολής όπως περιγράφεται παρακάτω.

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική συσσώρευση γλουκαρπιδάσης μετά από την επανάληψη της ένεσης εντός ενός κύκλου MTX.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) ήταν 3,55 L.

Βιομετασχηματισμός

Το προϊόν είναι ένα ένζυμο, και συνεπώς μια πρωτεΐνη. Ο μεταβολισμός αυτών των προϊόντων περιλαμβάνει τη διάσπαση σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα και, συνεπώς, οι μεταβολικές οδοί είναι γενικώς κατανοητές. Οι κλασικές μελέτες βιομετασχηματισμού, συνεπώς, δεν απαιτούνται και δεν έχουν διεξαχθεί.

Η ικανότητα του κύριου μεταβολίτη που παράγεται από τη δράση της γλουκαρπιδάσης στη MTX (DAMPA) να προκαλέσει ή να αναστείλει τα μεταβολικά ισοένζυμα CYP450 έχει ερευνηθεί *in vitro*, και αποκάλυψε πιθανή ενζυμική επαγωγή με τα CYP1A2 και CYP2C9. Ήπια επαγωγή θα αναμενόταν μόνο σε μειονότητα ασθενών που έχουν την υψηλότερη έκθεση στο DAMPA.

Αποβολή

Τα επίπεδα δραστηριότητας της γλουκαρπιδάσης στον ορό μειώθηκαν με μέσο χρόνο ημιζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) 5,6 ώρες και η συνολική συγκέντρωση γλουκαρπιδάσης στον ορό μειώθηκε με μέσο $t_{1/2}$ 9 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) ήταν 7,5 mL/min .

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της γλουκαρπιδάσης απουσία MTX σε 4 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$) έδειξε ότι οι μέσες τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε υγιή άτομα.

Με αυτή τη βάση, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης της γλουκαρπιδάσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει πραγματοποιηθεί επίσημη αξιολόγηση της επίδρασης της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της γλουκαρπιδάσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενικά, επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Δεν έχει μελετηθεί η ενδεχόμενη καρκινογένεση, η γονοτοξικότητα και η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα της γλουκαρπιδάσης.

Αναφέρθηκαν μειωμένα αιμοπετάλια σε μελέτη σε σκύλους διάρκειας 14 ημερών και ενδοφλέβιες δόσεις αντίστοιχες με τις ανθρώπινες των 278 και 1389 μονάδων/kg συσχετίστηκαν με αυξημένη σοβαρή τοξικότητα που σχετίζεται με τη δοσολογία η οποία οδήγησε σε θανάτους ή πρόωρη ευθανασία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη
Τρομεταμόλη
Διϋδρικός οξικός ψευδάργυρος

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 6.6).

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια: 5 χρόνια

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έπειτα από την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8°C. Από μικροβιολογικής απόψεως, το Voraxaze πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C, εκτός αν η ανασύσταση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C–8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα φιαλίδια των 3 mL τύπου 1 (Ph Eur) με πώμα εισχώρησης βρωμοβουτυλίου και τυπικό σφράγισμα με αποσπώμενο καπάκι μπλε χρώματος.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυσταθεί με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Η ανασύσταση πρέπει να γίνεται αμέσως πριν από τη χρήση (μην αραιώσετε περαιτέρω). Πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια με ενδοφλέβια ένεση (bolus) σε διάστημα 5 λεπτών.

Μετά την ανασύσταση με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, κάθε 1 mL θα περιέχει 1.000 μονάδες γλουκαρπιδάσης. Πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα κατάλληλη για την αναρρόφηση μικρού όγκου για την αφαίρεση του διαλύματος από τα φιαλίδια. Ενδέχεται να μην είναι πάντα εφικτή η αναρρόφηση ενός πλήρους 1 mL από το φιαλίδιο, αλλά η αφαίρεση τουλάχιστον 0,90 mL από το φιαλίδιο παρέχει επαρκή ποσότητα γλουκαρπιδάσης για τη δοσολογία.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1586/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιανουάριος 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Kaneka Eurogentec S.A

Liege Science Park

Rue du Bois Saint Jean 14

4102 Seraign

Βέλγιο

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA, UK (Βόρεια Ιρλανδία)

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της γλουκαρπιδάσης που ενδείκνυται για τη μείωση της τοξικής συγκέντρωσης της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα σε ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 28 ημερών και άνω) με καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης ή που διατρέχουν κίνδυνο τοξικότητας από μεθοτρεξάτη, ο ΚΑΚ πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μελέτης από μητρώο ασθενών που λαμβάνουν γλουκαρπιδάση η οποία θα διεξαχθεί σε ασθενείς με μειωμένη κάθαρση μεθοτρεξάτης σύμφωνα με αποδεκτό πρωτόκολλο.	Πρέπει να υποβάλλονται ετήσιες ενημερώσεις κατά την ετήσια επαναξιολόγηση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Voraxaze 1.000 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Γλουκαρπιδάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.000 μονάδες γλουκαρπιδάσης που παράγεται σε κύτταρα *Escherichia coli* με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: λακτόζη, τρομεταμόλη και διϋδρικό οξικό ψευδάργυρο

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ένεση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση
Ανασυστήστε με 1 ml διαλύματος γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml για έγχυση αμέσως πριν από τη χρήση (μην αραιώσετε περαιτέρω)

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Paris, Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1586/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

<Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.>

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Να συμπεριληφθεί ο δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Voraxaze 1.000 μονάδες κόνις για ένεση
Γλουκαρπιδάση
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

μετά την ανασύσταση: 1.000 μονάδες ανά 1 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Voraxaze 1000 μονάδες κόνις για ενέσιμο διάλυμα γλουκαρπιδάση

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Voraxaze και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε εσείς ή το παιδί σας πριν σας χορηγηθεί το Voraxaze
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Voraxaze
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Voraxaze
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Voraxaze και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία αυτού του φαρμάκου είναι η γλουκαρπιδάση, ένα ένζυμο που διασπά το αντικαρκινικό φάρμακο μεθοτρεξάτη.

Το Voraxaze χρησιμοποιείται σε ενήλικες και παιδιά άνω των 28 ημερών αν λαμβάνουν μεθοτρεξάτη για τη θεραπεία του καρκίνου αλλά το σώμα τους δεν μπορεί να αποβάλλει αρκετά γρήγορα τη μεθοτρεξάτη και κινδυνεύουν από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το φάρμακο διασπά τη μεθοτρεξάτη στην κυκλοφορία του αίματος, μειώνοντας τα επίπεδα μεθοτρεξάτης και βοηθώντας τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών και την επιδείνωσή τους. Ενεργεί πολύ γρήγορα και μπορεί να μειώσει την ποσότητα της μεθοτρεξάτης στην κυκλοφορία του αίματος άνω του 90% σε 15 λεπτά. Το φάρμακο δεν εισέρχεται στα κύτταρα, επομένως δεν εμποδίζει τη μεθοτρεξάτη που έχει ήδη εισχωρήσει στα καρκινικά κύτταρα από το να λειτουργήσει για τη θεραπεία του καρκίνου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε εσείς ή το παιδί σας πριν σας χορηγηθεί το Voraxaze

Μην πάρετε το Voraxaze

- σε περίπτωση αλλεργίας στη γλουκαρπιδάση ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Voraxaze.

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό αφού ο γιατρός σας αποφασίσει ότι το χρειάζεστε για την αποφυγή σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μεθοτρεξάτη.

Αυτό το φάρμακο από μόνο του δεν μπορεί να αποτρέψει ή να σταματήσει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιας υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης και θα σας δοθούν άλλες θεραπείες και υποστηρικτική φροντίδα ανάλογα με τις απαιτήσεις.

Είναι σημαντικό ο γιατρός σας να γνωρίζει την ποσότητα μεθοτρεξάτης που βρίσκεται στο αίμα σας και πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας. Θα κάνετε εξετάσεις για να το ελέγξει αυτό πριν και μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Το φάρμακο αυτό μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιά ηλικίας άνω των 28 ημερών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 28 ημερών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και το Voraxaze

Το φάρμακο αυτό μπορεί να επηρεάσει την ποσότητα φολινικού οξέος στο σώμα σας, ένα άλλο προϊόν που μπορεί να σας χορηγηθεί από τον γιατρό σας για τη μείωση της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης. Ως προφύλαξη, ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τον χρόνο χορήγησης του φολινικού οξέος και των δόσεων του Voraxaze για να εξασφαλίσει ότι υπάρχει διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών μεταξύ των δύο φαρμάκων. Ο γιατρός σας θα ξεκινήσει πάλι τη χορήγηση του φολινικού οξέος έπειτα από 2 ώρες τουλάχιστον από τη χορήγηση της γλουκαρπιδάσης.

Δεν έχουν αναφερθεί άλλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτού του φαρμάκου και άλλων φαρμάκων κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών.

Κύηση και θηλασμός

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Καθώς αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο από άτομα στα οποία έχει ήδη χορηγηθεί μεθοτρεξάτη, η οποία είναι γνωστό ότι προκαλεί επιβλαβείς επιδράσεις σε αναπτυσσόμενα έμβρυα, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξακριβωθεί αν αυτό το φάρμακο από μόνο του μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις σε αναπτυσσόμενα έμβρυα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων

3. Πώς θα χορηγηθεί αυτό το φάρμακο

Αυτό το φάρμακο χορηγείται με ένεση σε φλέβα, σε διάστημα 5 λεπτών. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει τη σωστή δόση για εσάς, με βάση το βάρος σας. Η συνιστώμενη δόση είναι 50 μονάδες ανά κιλό σωματικού βάρους.

Καθώς το φάρμακο χορηγείται υπό ιατρική επίβλεψη, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική δόση. Αν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη ποσότητα από ό,τι πρέπει, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Θα σας παρακολουθούν για αλλαγές στην ποσότητα μεθοτρεξάτης στο αίμα σας μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή το ιατρικό προσωπικό αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Πρήξιμο του λαιμού, σφίξιμο στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή
- Πρήξιμο των χεριών, των ποδιών, του προσώπου, των χειλιών ή του στόματος

- Εξάνθημα, με ή χωρίς κοκκίνισμα και πρήξιμο του προσώπου
- Τρέμουλο ή ρίγη χωρίς πυρετό

Αν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ενδέχεται να έχετε παρουσιάσει σοβαρή αλλεργική αντίδραση και να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες (αλλεργικές αντιδράσεις) είναι πολύ σπάνιες και αν εκδηλωθούν, συνήθως εκδηλώνονται την ημέρα της θεραπείας.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή το ιατρικό προσωπικό το συντομότερο δυνατόν αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι επίσης σπάνιες αλλά έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο:

- Πυρετός
- Πονοκέφαλος
- Μια αίσθηση μούδιασματος ή τσιμπήματος στο δέρμα («μυρμήγκιασμα»)
- Μια αίσθηση καψίματος στο δέρμα

Αν εμφανίσετε οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φυλλάδιο, ενημερώστε τον γιατρό σας ή το ιατρικό προσωπικό.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας (δείτε τις λεπτομέρειες παρακάτω). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Voraxaze

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό θα σας χορηγηθεί υπό ιατρική επίβλεψη. Φυλάσσεται μεταξύ 2 και 8°C και δεν πρέπει να φυλάσσεται σε καταψύκτη.

Ημερομηνία λήξης: Το φάρμακο αυτό δεν θα χρησιμοποιηθεί μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο φιαλίδιο και το εξωτερικό κουτί. Ο φαρμακοποιός θα το ελέγξει αυτό πριν το δώσει.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Voraxaze

Η δραστική ουσία είναι η γλουκαρπιδάση.

Το Voraxaze περιέχει λακτόζη, τρομεταμόλη και διϋδρικό οξικό ψευδάργυρο

Εμφάνιση του Voraxaze και περιεχόμενα της συσκευασίας

Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει ένα φιαλίδιο με λευκή ή υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις, για ανασύσταση με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% (δεν περιλαμβάνεται).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Όνομα και διεύθυνση κατόχου της άδειας κυκλοφορίας

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Γαλλία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, UK (Βόρεια Ιρλανδία)

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: **Σφάλμα! Η αναφορά της υπερ-σύνδεσης δεν είναι έγκυρη..**

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Κάθε φιαλίδιο Voraxaze πρέπει να ανασυσταθεί με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Η ανασύσταση πρέπει να γίνεται αμέσως πριν από τη χρήση (μην αραιώσετε περαιτέρω). Πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια με ενδοφλέβια ένεση (bolus) σε διάστημα 5 λεπτών.

Μετά την ανασύσταση με 1 mL αποστειρωμένου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, κάθε 1 mL θα περιέχει 1.000 μονάδες γλουκαρπιδάσης. Πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα κατάλληλη για την αναρρόφηση μικρού όγκου για την αφαίρεση του διαλύματος από τα φιαλίδια. Ενδέχεται να μην είναι πάντα εφικτή η αναρρόφηση ενός πλήρους 1 mL από το φιαλίδιο, αλλά η αφαίρεση τουλάχιστον 0,90 mL από το φιαλίδιο παρέχει επαρκή ποσότητα γλουκαρπιδάσης για τη δοσολογία.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΩΝ
ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.