

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voraxaze 1 000 yksikköä injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kun kukin injektiopullo on saatettu käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, kukin injektiopullo sisältää nimellisesti 1 000 yksikköä glukarpidaasia*.

*Valmistettu *Escherichia coli* -soluissa rekombinantilla DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valkoinen tai luonnonvalkoinen injektiokuiva-aine, liuosta varten.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Voraxazen käyttöaihe on toksisen plasman metotreksaattipitoisuuden pienentäminen aikuisilla ja lapsilla (vähintään 28 päivän ikäisillä), joilla metotreksaatin eliminaatio on hidastunut tai joilla on metotreksaattitoksisuuden riski.

4.2 Annostus ja antotapa

Glukarpidaasi on tarkoitettu käytettäväksi lääkärin valvonnassa.

Jotta voidaan ottaa huomioon kaikki potilaalle mahdollisesti annettavat metotreksaatti (MTX)-annokset ja infuusioiden kestot, on suositeltavaa käyttää paikallisia hoitosuunnitelmia tai -ohjeita, jos ne ovat saatavilla, sen määrittämiseksi milloin glukarpidaasia olisi annettava.

Suosituksia glukarpidaasin käyttämiseksi harkitaan, kun plasman MTX-tasot ovat yli 2 keskihajontaa keskimääräisestä odotetusta MTX:n erittymiskäyrästä. Glukarpidaasin annon tulisi optimaalisesti tapahtua 60 tunnin kuluessa suuriannoksisen MTX-infuusion aloittamisesta, koska hengenvaarallisia toksisuuksia ei ehkä voida estää tämän ajankohdan jälkeen. Kliiniset tiedot osoittavat kuitenkin, että glukarpidaasi on tehokas myös tämän aikaikkunan jälkeen.

Glukarpidaasin käyttöä koskevat suositukset esitetään yksityiskohtaisesti alla:

MTX -annos:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Infuusion kesto:	Yli 36-42 tuntia	Yli 24 tuntia	Yli ≤ 6 tuntia
Tunteja MTX-infuusion aloittamisen jälkeen	MTX:n kynnyspitoisuus plasmassa (µM)		
24 tuntia	-	.*	≥ 50
36 tuntia	-	≥ 30	≥ 30
42 tuntia	-	≥ 10	≥ 10
48 tuntia	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*aloita tukihoido, kun ≥ 120 µM.

Lyhyitä MTX-infuusiohoitoja saaville potilaille voidaan harkita glukarpidaasin antamista alla olevalla tavalla:

MTX-annos:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Tunteja MTX-infuusion aloittamisen jälkeen	MTX:n kynnyspitoisuus plasmassa (µM)	
24 tuntia	≥ 20	-
36 tuntia	-	≥ 10
48 tuntia	≥ 5	≥ 6

Annostus

Suosittelut annos on kerta-annos 50 yksikköä kilogrammaa (kg) kohti. Se annetaan laskimonsisäisenä (IV) bolusinjektiona 5 minuutin kuluessa.

Kun on vahvistettu viivästyneen metotreksaatin (MTX) eliminaation diagnoosi tai MTX-toksisuuden riski, glukarpidaasia pitää antaa viivästyksellä. Niillä potilaille, joilla MTX:n eliminaatio on viivästynyt, optimaalinen antamisaikaväli on 48–60 tunnin sisällä suuriannoksen MTX-infuusion aloittamisesta. Foliinihappo, joka tunnetaan myös leukovoriinina, on glukarpidaasin kanssa kilpaileva substraatti, joka voi kilpailla MTX:n sitoutumiskohtiin sitoutumisesta (ks. myös kohta 4.5). Siksi suositellaan, että foliinihappoa ei anneta 2 tunnin sisällä ennen glukarpidaasin antamista tai sen antamisen jälkeen, jotta voidaan estää mahdollinen yhteisvaikutus.

Solunsisäinen MTX estää folaatin pelkistymistä sen aktiiviseen muotoon glukarpidaasin antamisen jälkeenkin, joten foliinihappoa tarvitaan edelleen aikaisintaan 2 tuntia glukarpidaasin antamisen jälkeen, jotta saadaan täydennettyä biologisesti aktiivisen folaatin solunsisäistä lähdettä (ks. myös kohta 4.4).

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tutkimus glukarpidaasin farmakokinetiikasta ilman metotreksaattia neljällä tutkittavalla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL_{cr} < 30 ml/min), osoitti keskimääräisten farmakokineettisten parametrien olevan samanlaisia kuin terveillä tutkittavilla.

Tämän perusteella glukarpidaasiannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden kohdalla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Saata kukin 1 000 yksikön Voraxaze-injektiopullo käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta ennen käyttöä. Käyttövalmiiksi saattamisen pitää tapahtua juuri ennen käyttöä (älä laimenna valmistetta lisää). Se pitää antaa laskimoon laskimonsisäisenä bolusinjektiona, jota annetaan 5 minuutin ajan.

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 yksikköä glukarpidaasia.

Liuksen injektiopulloista ottamiseen pitää käyttää pienten määrien ottamiseen soveltuvaa ruiskua. Täyttä 1 ml:aa ei välttämättä pystytä aina ottamaan injektiopullosta, mutta kun injektiopullosta otetaan vähintään 0,90 ml, saadaan annostelutarkoituksessa riittävä määrä glukarpidaasia. Huuhtelee laskimoletku ennen antamista ja antamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kaupp nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Pediatriset potilaat

Iän vaikutusta glukarpidaasin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu muodollisesti.

Mitään tietoja ei ole saatavissa alle 28 päivän ikäisten lasten osalta.

On tärkeää mitata lähtötilanteen MTX-pitoisuudet plasmassa ja munuaisten toiminta sekä jatkaa näiden tarkkailua koko suuriannoksisen MTX-hoidon ajan, kuten alla kuvataan.

Suuren erotuskyvyn kromatografia (HPLC) -menetelmää suositellaan MTX-pitoisuuksien mittaamiseen glukarpidaasin antamisen jälkeen. Nykyiset immuunimääritykset eivät ole luotettavia glukarpidaasin antamisen jälkeen otetuille näytteille, koska 4-deoksi-4-amino-N¹⁰-metyylipteroinihappo (DAMPA), joka on glukarpidaasin antamisen jälkeen muodostuva MTX:n inaktiivinen metaboliitti, häiritsee MTX-pitoisuuden mittausta. Tämä häiriö aiheuttaa MTX-pitoisuuden arvioinnin liian suureksi. DAMPA:n aiheuttaman häiriön vaikutus pienenee ajan mittaan DAMPA:n eliminoituessa.

Glukarpidaasihoitoa saaneilla potilailla DAMPA-pitoisuudet pienenevät, keskimääräinen puoliintumisaika oli 8,6 tuntia. Valtaosalla potilaista DAMPA-pitoisuudet olivat laskeneet alle 1 µmol:iin litrassa 48 tunnissa glukarpidaasin antamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa pienellä osalla (≤ 3 %:lla) potilaista on havaittu pitoisuuden 1 µmol/l ylittäviä DAMPA-pitoisuuksia yli kolmen päivän kuluttua.

Jos spesifisempi HPLC-määritys puuttuu, suositellaan, että 48 tunnin sisällä glukarpidaasin antamisesta annetun foliinihapon annos määritetään perustuen MTX-pitoisuuteen, joka on saatu ennen glukarpidaasin antamista otetusta näytteestä. 48 tunnin sisällä glukarpidaasin antamisesta immuunimäärityksellä määritettyjä MTX-pitoisuuksia ei voi käyttää luotettavasti kimmovasteen (rebound) tarkkailuun, ja tulisi harkita HPLC-tutkimuksen käyttöä tilanteen varmistamiseen.

Kun glukarpidaasin antamisesta on kulunut yli 48 tuntia, immuunimäärityksen tulokset ovat luotettavia valtaosalla potilasta, ja siten niitä voidaan käyttää foliinihapon annoksen säätämiseen tai kimmovasteen tarkkailuun. Kliinisissä tutkimuksissa noin 9 %:lla potilaista, joiden lähtötilanteen MTX-pitoisuus oli ≥ 50 µmol/l, DAMPA-pitoisuudet pysyivät suurempina kuin 1 µmol/l yli 4 päivää.

Plasman MTX-pitoisuuksien säännöllistä seurantaan pitää jatkaa paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Glukarpidaasi ei kumoa ennestään olemassa olevaa munuaisvauriota tai MTX:n antamisen seurauksena syntyvää munuaisten vajaatoimintaa, mutta se poistaa MTX:ää ja vähentää siten munuaistoksisuuden riskiä jatkossa. Sen vuoksi muu tukihoito, mukaan lukien nesteytys ja virtsan

alkalisointi, pitää aloittaa MTX:n antamisen alkaessa, ja sitä pitää jatkaa paikallisten hoito-ohjeiden mukaisesti.

Allergistyyppiset yliherkkyysoireet ovat mahdollisia glukarpidaasin antamisen jälkeen; ks. kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Glukarpidaasi voi pienentää foliinihapon pitoisuutta, mikä voi heikentää foliinihappopuhoidon vaikutusta, ellei sitä anneta suositellulla tavalla (ks. kohta 4.2).

Glukarpidaasi voi myös pienentää muiden folaattianalogien tai folaattianalogien metabolian estäjien pitoisuuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Glukarpidaasin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja. Glukarpidaasia annetaan yhdessä raskauden aikana vasta-aiheisen MTX:n kanssa. Koska glukarpidaasin käyttö edellyttää MTX:n, joka on genotoksinen tai teratogeeninen aine, käyttöä, tämän lääkevalmisteen ei katsota aiheuttavan lisäriskiä jo MTX:ää saaville potilaille. Glukarpidaasilla ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Ei tiedetä, aiheuttaako glukarpidaasi haittavaikutuksia raskauden aikana ja/tai sikiölle/vastasyntyneelle tai voiko se vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Glukarpidaasia saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Glukarpidaasin tai sen metaboliittien erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko glukarpidaasihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja glukarpidaasin vaikutuksesta raskaana oleviin naisiin. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia. Ei tiedetä, vaikuttaako glukarpidaasi hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Glukarpidaasilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät lääkkeeseen liittyvät haittavaikutukset olivat polttava tunne (< 1 %), päänsärky (< 1 %), parestesia (2 %), punoitus (2 %), kuumat tuntemukset (< 1 %).

Haittavaikutusten taulukoitu yhteenveto

Taulukossa 1 esitetään haittavaikutukset, jotka on kokonaisuudessaan havaittu yhdistettyjen kliinisten tutkimustietojen (489 potilasta) ja myyntiin tulon jälkeisellä jaksolla ilmoitettujen haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan

seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Glukarpidaasin ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokitus	Suoritusväli	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyys
	Erittäin harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Hermosto	Melko harvinainen	Polttava tunne, päänsärky, parestesia
	Harvinainen	Hypoestesia, uneliaisuus, vapina
Sydän	Erittäin harvinainen	Takykardia
Verisuonisto	Melko harvinainen	Punoitus
	Harvinainen	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Keuhkopussin effuusio, puristava tunne kurkussa
Ruoansulatuselimistö	Harvinainen	Ylävatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Harvinainen	Kutina, ihottuma
	Erittäin harvinainen	Lääkeihottuma, ihoreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Erittäin harvinainen	Krystalluria*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kuumat tuntemukset
	Harvinainen	Kuume, kimmovastevaikutus (rebound)
	Erittäin harvinainen	Infuusiokohdan reaktio

*Krystalluria on ensisijainen termi; haittavaikutus koskee DAMPA-krystalluriaa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kuten minkä tahansa suonensisäisen proteiini valmisteen tapauksessa, infuusioon liittyvät reaktiot tai yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia.

On suositeltavaa, että potilaita tarkkaillaan anafylaksian ja akuutin allergisen reaktion merkkien ja oireiden varalta. Lääketieteellisen tuen on oltava helposti saatavilla annettaessa glukarpidaasia. Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien tapauksessa, immunogeenisyys on mahdollista. 205 potilasta, jotka saivat yhden ($n = 176$), 2 ($n = 27$) tai 3 ($n = 2$) annosta glukarpidaasia, arvioitiin glukarpidaasin vasta-aineiden osalta. Neljälläkymmenelläkolmella näistä 205 potilaasta (21 %:lla) havaittiin glukarpidaasin vasta-aineita antamisen jälkeen. Näistä 32 sai 1 annoksen ja 11 sai 2 tai 3 annosta glukarpidaasia. Vasta-ainetiitterit määritettiin käyttäen silloittavaa entsyymiaivusteista immunosorbenttimääritystä (ELISA) glukarpidaasin vasta-aineille. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin 22:lla 43 potilaasta, jotka antoivat positiivisen testituloksen glukarpidaasia sitovien sen vastaisten vasta-aineiden osalta.

Pediatriset potilaat

Glukarpidaasiin liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys ei eronnut lapsi- ja aikuispotilaiden osalta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhdeksän potilaan, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa suurimmat Voraxaze-annokset (yhden annoksen koko 90,9–188,7 U/kg ja/tai kumulatiivinen annoskoko 150,0–201,8 U/kg), turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin kaikilla potilailla.

Yliannostuksen tapauksessa on suositeltavaa lopettaa glukarpidaasin antaminen ja potilaita on tarkkailta ja heille on annettava asianmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi: V03AF09.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Glukarpidaasi on rekombinanttinen bakteerientsyymi, joka hydrolysoi karboksyyliipään glutamaattitähteen foolihaposta ja rakenteellisesti siihen liittyvistä molekyyleistä, kuten MTX:stä. Glukarpidaasi muuntaa MTX:n sen inaktiivisiksi metaboliiteiksi, jotka ovat DAMPA ja glutamaatti. Koska maksa hajottaa sekä DAMPA:n että glutamaatin, glukarpidaasi toimii suuriannoksisen MTX-hoidon aikana vaihtoehtoisena MTX:n eliminaatioreittinä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Suuren molekyylikokonsa vuoksi glukarpidaasi ei läpäise solukalvoa eikä se siksi haittaa korkeaannoksisen MTX:n solunsisäisiä antineoplastisia vaikutuksia.

Kliininen teho

Glukarpidaasin tehoa on arvioitu neljässä avoimessa, erityisluvallista käyttöä tutkivassa, yksihaarisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla MTX:n eliminaatio on hidastunut munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Kliinisten tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisesti merkitsevä MTX-pitoisuuden vähentyminen (CIR), joka perustui keskitetysti HPLC:llä mitattuihin MTX-pitoisuuksiin. Potilaan katsottiin saavuttaneen CIR:n, jos kaikki keskitetysti HPLC:llä mitatut MTX:n pitoisuudet plasmassa ensimmäisen glukarpidaasiannoksen jälkeen olivat $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

Tutkimuksessa 001 neljäkymmentäneljä turvallisuuspopulaation mies- ja naispotilasta (mediaani-ikä 53,0; ikävälä 10–78 vuotta) sai mediaaniannoksena 50 U/kg (vaihteluvälä 9,80–58,14 U/kg). 28 potilaasta, joilta oli keskitettyjä HPLC-tietoja, 85,7 % (95 %:n luottamusväli: 68,5–94,3 %) saavutti CIR:n.

Tutkimuksessa 002 kaksisataaneljätoista turvallisuuspopulaation mies- ja naispotilasta (mediaani-ikä 17,0; ikävälä 0–82 vuotta) sai mediaaniannoksena 49,23 U/kg (vaihteluvälä 10,87–63,73 U/kg). 84 potilaasta, joilta oli keskitettyjä HPLC-tietoja, 54,8 % (95 %:n luottamusväli: 44,2–65,0 %) saavutti CIR:n.

Tutkimuksessa 003 kuusikymmentäyhdeksän turvallisuuspopulaation mies- ja naispotilasta (mediaani-ikä 15,0; ikävälä 0–71 vuotta) sai mediaaniannoksena 50 U/kg (vaihteluvälä 16,64–100 U/kg). 30 potilaasta, joilta oli keskitettyjä HPLC-tietoja, 66,7 % (95 %:n luottamusväli: 48,8–80,8 %) saavutti CIR:n.

Tutkimuksessa 006 sataneljäkymmentäyhdeksän turvallisuuspopulaation mies- ja naispotilasta (mediaani-ikä 18,0; ikävälä 10–78 vuotta) sai mediaaniannoksena 48,73 U/kg (vaihteluvälä 17,86–

98,04 U/kg). 27 potilaasta, joilta oli keskitettyjä HPLC-tietoja, 51,9 % (95 %:n luottamusväli: 34,0–69,3 %) saavutti CIR:n.

Yhteensä 169 potilasta sisällytettiin yhdistettyyn keskitettyyn MTX:n HPLC-potilasryhmään, jonka potilaat saivat mediaanialoitusannoksena 50 yksikköä/kg (annosalue 11–60 yksikköä/kg). Enintään 8 vuorokautta säilyvän CIR:n saavutti 61,5 % (95 %:n luottamusväli: 54,0–68,5 %) keskitetyn MTX:n HPLC-populaation potilaista. MTX-pitoisuuden pienenemisen mediaani oli > 98 % 15 minuutissa glukarpidaasin antamisesta.

Kimmovaste (joka määritellään MTX-pitoisuuden suurenemiseksi, joka on vähintään 1 µmol/l ja vähintään kaksi kertaa glukarpidaasin antamisen jälkeinen alin arvo) ilmeni 19,4 %:lla keskitettyjen MTX:n HPLC-tietojen potilasryhmästä. Kokonaisuudessaan puolella potilaista, jotka saivat kimmovasteen, MTX-pitoisuuden absoluuttinen suureneminen oli 1–2 µmol/l, ja vain 1 potilaalla pitoisuuden suureneminen oli > 10 µmol/l (tällä potilaalla glukarpidaasia edeltävä MTX-pitoisuus oli 165,86 µmol/l, ja hän sai glukarpidaasiannoksena 10,53 U/kg). Neljällä potilaalla, joilla ilmeni kimmovaste ensimmäisen glukarpidaasiannoksen jälkeen ja jotka saivat toisen glukarpidaasiannoksen, MTX-pitoisuuden pienenemisen mediaani oli 84 %, ja heistä 2 saavutti CIR:n.

410 munuaisten suhteen arvioitavissa olevan yhdistetyn potilasryhmän potilasta (potilaat, joille oli tehty vähintään yksi glukarpidaasin jälkeinen munuaisten toiminnan arviointi), joille oli kehittynyt glukarpidaasia edeltävässä lähtötilanteessa seerumin kreatiniinin (sCr) yleinen toksisuus, jonka vakavuusaste oli ≥ 2 , 262 (63,9 %) toipui asteelle 0 tai 1. Munuaisten suhteen arvioitavissa olevassa potilasryhmässä keskimääräinen sCr-pitoisuus kasvoi 3,5-kertaiseksi MTX:ltä edeltävästä tilanteesta glukarpidaasia edeltävään lähtötilanteeseen (0,79 mg/dl – 2,79 mg/dl). Glukarpidaasin antamisen jälkeen sCr-arvo jatkoi suurenemista (keskimääräinen suureneminen 0,24 mg/dl kolmen vuorokauden aikana) ja alkoi sitten laskea. Keskimääräinen sCr-arvo päivänä 22 oli 1,27 mg/dl. Niiden 258 potilaan osalta, joille voitiin laskea toipumiseen kulunut aika, toipumisen mediaaniaika oli 12,5 päivää (aikaväli 1–213 päivää).

Pediatriset potilaat

Yhdistetty kliinisen turvallisuuden tutkimustietojen tietokanta glukarpidaasin osalta sisältää tietoja 232 potilaalta, joiden ikä oli enintään 17 vuotta. Keskitetyssä MTX:n HPLC-populaatiossa CIR:n saavutti 0 % (0/1) potilaista, joiden ikä oli ≥ 28 päivää – < 2 vuotta (pikkulasten alaryhmä), 31,3 % (5/16) ≥ 2 – < 12 vuoden ikäisistä lapsista (lasten alaryhmä) ja 49,1 % (27/55) potilaista, joiden ikä oli ≥ 12 – < 18 vuotta. MTX-pitoisuuden pienenemisen mediaani oli ≥ 95 % 15 minuutissa glukarpidaasin antamisen jälkeen kaikissa pediatriassa alaryhmissä.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Glukarpidaasin farmakokinetiikkaa ilman metotreksaattia tutkittiin 8 terveellä tutkittavalla, kun he olivat saaneet 50 yksikköä/kg glukarpidaasia 5 minuutin aikana annettuna laskimoinjektiona. Glukarpidaasin aktiivisuustaso seerumissa mitattiin entsyymaattisella määrittelyksellä, ja seerumin glukarpidaasin kokonaispitoisuudet mitattiin entsyymiaivusteisella immunosorbenttimäärittelyksellä (ELISA). Keskimääräinen seerumin enimmäispitoisuus (C_{max}) oli 3,3 µg/ml, ja keskimääräinen käyrän alapuolinen alue (AUC_{0-INF}) oli 23,3 µg·h/ml. Seerumin glukarpidaasin kokonaispitoisuudesta johdetut farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia kuin seerumin glukarpidaasin aktiivisuustasojen perusteella saadut parametrit paitsi eliminaation puoliintumisajan osalta, kuten alla kuvataan.

MTX-hoitojaksossa annettavan toistuvan injektion jälkeen ei havaittu kliinisesti merkitsevää glukarpidaasin kertymistä.

Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) oli 3,55 l.

Biotransformaatio

Valmiste on entsyymi eli proteiini. Tällaisten valmisteiden metabolinen prosessi on hajoaminen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi, ja siksi niiden aineenvaihduntareitit tunnetaan yleisesti. Tavanomaisia biotransformaatiotutkimuksia ei tästä syystä tarvita, eikä niitä ole suoritettu. Päämetaboliitti (DAMPA) muodostuu metotreksaatista glukarpidaasin vaikutuksesta. Sen kykyä indusoida tai estää CYP450:tä metaboloivia isoentsyymejä on tutkittu *in vitro*, ja näissä tutkimuksissa havaittiin mahdollinen CYP1A2:n ja CYP2C9:n induktio. Vähäisen induktion odotetaan ilmenevän vain pienellä osalla potilaista, joilla DAMPA-altistus on suurin.

Eliminaatio

Glukarpidaasin aktiivisuustasot seerumissa laskivat 5,6 tunnin keskimääräisellä eliminaation puoliintumisajalla ($t_{1/2}$), ja glukarpidaasin kokonaispitoisuus seerumissa laski 9 tunnin keskimääräisellä $t_{1/2}$ -arvolla. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma (CL) oli 7,5 ml/min.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tutkimus glukarpidaasin farmakokinetiikasta ilman metotreksaattia neljällä tutkittavalla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($CL_{cr} < 30$ ml/min), osoitti keskimääräisten farmakokineettisten parametrien olevan samanlaisia kuin terveillä tutkittavilla.

Tämän perusteella glukarpidaasiannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Iän vaikutusta glukarpidaasin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu muodollisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys.

Glukarpidaasin karsinogeenistä, genotoksista ja lisääntymistoksista potentiaalia ei ole tutkittu. Verihiutaleiden on ilmoitettu vähentyneen 14 vuorokauden koiratutkimuksessa, ja ihmisekvivalentteihin laskimonsisäisiin annoksiin 278 ja 1 389 yksikköä/kg liittyi kasvava annokseen liittyvä vakava toksisuus, joka aiheutti kuolemia tai ennenaikaisen eutanasian.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi

Trometamoli

Sinkkiasetaattidihydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 6.6).

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot: 5 vuotta

Kemiallisen ja fyysisen käytön aikaisen säilyvyyden käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa. Mikrobiologiselta näkökannalta Voraxaze pitäisi käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmiste säily normaalisti yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmisteen liuotusta tehdä kontrolloiduissa ja varmennetuissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytettävä jääkaapissa (2 °C:ssa –8 °C:ssa).

Ei saa antaa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattaminen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

3 ml:n tyyppiin 1 lasiset injektiopullot (Ph Eur), joissa on bromibutyylitulppa ja tavallinen sininen irti katkaistava tiiviste.

Pakkauskoko on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kukin injektiopullo pitää saattaa käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Käyttövalmiiksi saattamisen pitää tapahtua juuri ennen käyttöä (älä laimenna valmistetta lisää). Se pitää antaa laskimoon laskimonsisäisenä bolusinjektiona, jota annetaan 5 minuutin ajan.

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 yksikköä glukarpidaasia. Liuoksen injektiopulloista ottamiseen pitää käyttää pienten määrien ottamiseen soveltuvaa ruiskua. Täyttä 1 ml:aa ei välttämättä pystytä aina ottamaan injektiopullosta, mutta kun injektiopullosta otetaan vähintään 0,90 ml, saadaan annostelutarkoituksessa riittävä määrä glukarpidaasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Pariisi
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1586/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11 Tammikuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Kaneka Eurogentec S.A
Liege Science Park
Rue du Bois Saint Jean 14
4102 Seraign
Belgia

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Glukarpidaasi on tarkoitettu vähentämään toksista plasman metotreksaattipitoisuutta aikuisilla ja lapsilla (vähintään 28 päivän ikäisillä), joilla on hidastunut metotreksaatin eliminaatio tai metotreksaattitoksisuuden riski. Jotta sen tehoa ja turvallisuutta voitaisiin tarkemmin luonnehtia, myyntiluvan haltijan on toteutettava ja toimitettava tulokset glukarpidaasin potilasrekisteristä tehtävästä tutkimuksesta koskien potilaita, joilla on heikentynyt metotreksaattipuhdistuma, sovitun protokollan mukaisesti.	Vuosittaiset päivitykset toimitettava vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvipakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Voraxaze 1 000 yksikköä injektiokuiva-ainetta, liuosta varten
Glukarpidaasi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin injektiopullo sisältää 1 000 yksikköä *Escherichia coli* -soluissa rekombinantilla DNA-
tekniikalla valmistettua glukarpidaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia, trometamolia ja sinkkiasetaattidihydraattia

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimonsisäiseen käyttöön
Saata käyttövalmiiksi 1 ml:lla natriumkloridin 9 mg/ml injektionesteen liuosta juuri ennen käyttöä (älä
laimenna lisää)

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (Käyt. viim.)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä jääkaapissa.
Ei saa antaa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Pariisi, Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1586/001

13. ERÄNUMERO

Lot (Erä)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

<Vapautettu pistekirjoituksesta>

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Voraxaze 1 000 yksikköä Injektiokuiva-aine
Glukarpidaasi
Laskimonsisäiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP (Käyt. viim.)

4. ERÄNUMERO

Lot (Erä)

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: 1 000 yksikköä 1 ml:ssa

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Voraxaze 1 000 yksikköä injektiokuiva-ainetta, liuosta varten *glukarpidaasi*

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Voraxaze on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun ja lapsesi on tiedettävä, ennen kuin otat Voraxazea
3. Miten Voraxazea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Voraxazen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Voraxaze on ja mihin sitä käytetään

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on glukarpidaasi, joka on syöpälääke metotreksaattia hajottava entsyymi.

Voraxazea käytetään aikuisille ja yli 28 päivän ikäisille lapsille, jos heille annetaan metotreksaattia syöpähoitoa varten mutta heidän kehonsa ei pysty poistamaan metotreksaattia riittävän nopeasti ja heillä on vaarana vakavien haittavaikutusten ilmeneminen. Lääke hajottaa verenkierrassa olevaa metotreksaattia, mikä vähentää metotreksaattipitoisuutta ja auttaa siten hillitsemään haittavaikutuksia sekä estämään niiden pahenemisen. Se vaikuttaa erittäin nopeasti ja voi vähentää verenkierrassa olevan metotreksaatin määrää yli 90 %:lla 15 minuutissa. Lääke ei mene solujen sisään, joten se ei estä syöpäsolujen sisään jo siirtyneen metotreksaatin aikaansaamaa syövän hoitoa.

2. Mitä sinun tai lapsesi on tiedettävä, ennen kuin otatte Voraxazea

Älä ota Voraxazea

- jos olet allerginen glukarpidaasille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Voraxazea.

Saat tätä lääkettä niin pian kuin mahdollista sen jälkeen, kun lääkärisi on päättänyt sinun tarvitsevan sitä metotreksaatin aiheuttamien vakavien haittavaikutusten estämiseksi.

Tämä lääke ei voi estää tai pysäyttää yksinään kaikkia suuren metotreksaattiannoksen haittavaikutuksia, ja saat myös muita hoitoja ja tukihoidoa tarpeen mukaan.

On tärkeää, että lääkärisi tietää, miten paljon metotreksaattia veressäsi on ja miten hyvin munuaisesi toimivat. Sinulle tehdään kokeita tämän tarkistamiseksi ennen tällä lääkkeellä annettavaa hoitoa ja sen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä voidaan antaa lapsille 28 päivän iästä alkaen. Tämän lääkkeen turvallisuutta ja tehoa alle 28 päivän ikäisillä lapsilla ei ole määritetty.

Muut lääkevalmisteet ja Voraxaze

Tämä lääke voi vaikuttaa kehossasi olevaan foliinihapon määrään; foliinihappo on toinen valmiste, jota lääkärisi voi antaa sinulle metotreksaattitoksisuuden vähentämiseksi. Varotoimena lääkärisi säätää foliinihapon ja Voraxazen annosten ajankohtaa varmistaakseen, että näiden kahden lääkkeen antamisen välillä on vähintään 2 tuntia. Lääkärisi aloittaa foliinihapon antamisen uudelleen aikaisintaan 2 tunnin kuluttua glukarpidaasin antamisesta.

Mitään muita tämän ja muiden lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole ilmoitettu ilmenneen kliinisten tutkimusten aikana.

Raskaus ja imetys

Keskustele lääkärin kanssa, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista.

Koska tätä lääkettä käytetään vain henkilöille, joille on jo annettu metotreksaattia, jonka tiedetään aiheuttavan haittavaikutuksia kehittyvälle vauvalle, ei ole suoritettu tutkimuksia sen määrittämiseksi, voiko tämä lääke yksinään aiheuttaa haitallisia vaikutuksia kehittyvälle vauvalle raskauden aikana tai erityykö se rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Voraxazea käytetään

Tämä lääke annetaan pistoksena (injektiona) laskimoon 5 minuutin aikana. Lääkärisi määrittää sinulle sopivan annoksen painosi perusteella. Suositeltu annos on 50 yksikköä kehon painokiloa kohti.

Koska tätä lääkettä otetaan lääkärin valvonnassa, on epätodennäköistä, että saat liikaa sitä. Jos uskot saaneesi enemmän kuin sinun pitäisi, keskustele asiasta lääkärin tai hoitajan kanssa.

Veressäsi olevan metotreksaatin määrän muutoksia seurataan tällä lääkkeellä annetun hoidon jälkeen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille tai sinua hoitavalle henkilölle välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- kurkun turpoaminen, rinnan kireys, hengitysvaikeudet
- käsien, jalkojen, kasvojen, huulten tai suun turpoaminen
- ihottuma, johon voi liittyä kasvojen punoitusta ja turvotusta
- tärinä tai kylmänväreet ilman kuumetta.

Jos sinulla ilmenee jokin yllä mainituista oireista, sinulla voi olla vakava allerginen reaktio, joka voi edellyttää kiireellistä lääkärin hoitoa. Nämä haittavaikutukset (allergiset reaktiot) ovat erittäin harvinaisia, ja jos niitä ilmenee, ne ilmenevät yleensä hoitopäivänä.

Kerro lääkärille tai sinua hoitavalle henkilölle mahdollisimman pian, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista. Nekin ovat harvinaisia mutta niitä on ilmoitettu esiintyneen tällä lääkkeellä annetun hoidon aikana.

- kuume

- päänsärky
- pistelevä tai kihelmöivä tunne iholla
- polttava tunne iholla.

Jos sinulla ilmenee jotain muita kuin tässä selosteessa mainittuja haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai jollekin lääkintähenkilöstön jäsenelle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. tiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Voraxazen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP (Käyt. viim.)). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Sinulle annetaan tätä lääkettä lääkärin valvonnassa. Sitä säilytetään 2–8 °C:ssa, eikä sitä saa säilyttää pakastimessa.

Viimeinen käyttöpäivä: Tätä lääkettä ei saa käyttää injektiopullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Farmaseutti tarkistaa sen ennen lääkkeen antamista.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Voraxaze sisältää

Vaikuttava aine on glukarpidaasi.

Voraxaze sisältää laktoosia, trometamolia ja sinkkiasetaattidihydraattia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kukin pakkaus sisältää yhden injektiopullon, joka sisältää valkoista tai luonnonvalkoista kylmäkuivattua jauhetta, joka on tarkoitettu saattamaan käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta (ei sisälly pakkaukseen).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltijan nimi ja osoite

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Pariisi
Ranska

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Kukin Voraxaze-injektiopullo pitää saattaa käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta. Käyttövalmiiksi saattamisen pitää tapahtua juuri ennen käyttöä (älä laimenna valmistetta lisää). Se pitää antaa laskimoon laskimonsisäisenä bolusinjektiona, jota annetaan 5 minuutin ajan.

Kun valmiste on saatettu käyttövalmiiksi 1 ml:lla steriiliä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta, 1 ml valmistetta sisältää 1 000 yksikköä glukarpidaasia. Liuoksen injektiopulloista ottamiseen pitää käyttää pienten määrien ottamiseen soveltuvaa ruiskua. Täyttä 1 ml:aa ei välttämättä pystytä aina ottamaan injektiopullostaa, mutta kun injektiopullostaa otetaan vähintään 0,90 ml, saadaan annostelutarkoituksessa riittävä määrä glukarpidaasia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄATELMÄT MYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ
POIKKEUKSELLISISSA OLOSUHTEISSA**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Myyntilupa poikkeuksellisissa olosuhteissa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä poikkeuksellisissa olosuhteissa. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).