

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voraxaze 1.000 egység por oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal történő feloldást követően az injekciós üveg névlegesen 1.000 egységnyi glükarpidázt* tartalmaz.

*Rekombináns DNS technológiával *Escherichia coli* sejtekben előállított hatóanyag.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Fehér-törtfehér por oldatos injekcióhoz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Voraxaze a metotrexát toxikus plazmakoncentrációjának csökkentése céljából javallott olyan felnőttek, valamint 28 napos vagy annál idősebb gyermekek, illetve serdülők számára, akiknél késleltetett metotrexát-elimináció vagy a metotrexát-toxicitás kockázata áll fenn.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A glükarpidáz orvosi felügyelet mellett alkalmazandó.

Annak érdekében, hogy a glükarpidáz-beadás időpontjának meghatározásához a betegnek adható összes MTX- (metotrexát) dózis és az infúziók időtartama is számításba kerüljön, javasolt a helyi kezelési protokollok vagy irányelvek szerint eljárni (ha ilyenek rendelkezésre állnak).

A glükarpidáz alkalmazására vonatkozó ajánlásokat akkor kell figyelembe venni, ha a plazma MTX-szintje nagyobb, mint a várható átlagos MTX-kiürülést leíró görbe szórásának kétszerese. Ezenkívül a glükarpidáz beadásának optimális időpontja a nagy dózisú MTX-infúzió beadásának kezdetétől számított 60. óra, mivel az életveszélyes toxicitások ezen időponton túl már nem előzhetők meg, jóllehet – a klinikai adatok szerint – a glükarpidáz ezen idő elteltével is hatásos marad.

A glükarpidáz javasolt adagolási rendje:

MTX-dózis:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Infúzió időtartama:	36-42 órát meghaladó	24 órát meghaladó	6 órát meghaladó
Az MTX-infúzió kezdete után eltelt idő	Az MTX-plazmakoncentráció küszöbértéke (µM)		
24 óra	-	-*	≥ 50
36 óra	-	≥ 30	≥ 30
42 óra	-	≥ 10	≥ 10
48 óra	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*120 µM feletti érték elérésekor el kell kezdeni a támogató kezelést.

További útmutatóként a rövid időtartamú MTX-infúzióban részesülő betegek számára a glükarpidáz az alábbiak szerint adható:

MTX-dózis:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Az MTX-infúzió kezdete után eltelt idő	Az MTX-plazmakoncentráció küszöbértéke (µM)	
24 óra	≥ 20	-
36 óra	-	≥ 10
48 óra	≥ 5	≥ 6

Adagolás

Az ajánlott adagolás 50 egység testtömeg-kilogrammonként, intravénás (iv.) bolus injekcióban 5 perc alatt beadva.

Amint a késleltetett metotrexát- (MTX) kiválasztás, illetve az MTX-toxicitás kockázata megállapításra került, a glükarpidázt azonnal be kell adni. A késleltetett MTX-kiválasztásban szenvedő betegeknél a beadás optimális időpontja a nagy dózisú MTX-infúzió beadásának kezdetétől számított 48-60. óra. A leukovorinként is ismert folinsav a glükarpidáz kompetitív szubsztrátja, amely vetélkedhet az MTX-kötőhelyekért (lásd még: 4.5 pont). Ezért a potenciális kölcsönhatás minimálisra csökkentése érdekében a folsav nem alkalmazható a glükarpidáz beadását megelőző, illetve a beadást követő 2 óra folyamán.

A glükarpidáz beadását követően az intracelluláris MTX továbbra is gátolja a folát aktív formává történő redukcióját, ezért a biológiailag aktív folát intracelluláris forrásának feltöltése érdekében a folinsavra – legalább 2 órával a glükarpidáz beadása után alkalmazva – továbbra is szükség van (lásd még: 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A glükarpidáz farmakokinetikájának vizsgálata 4, súlyos vesekárosodásban szenvedő (CL_{cr} <30 ml/perc), MTX-ben nem részesülő beteg esetében kimutatta, hogy az átlagos farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak az egészséges egyéneknek megfigyeltekhez. Ennek következtében a vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a glükarpidáz adagolásának módosítására.

Gyermekek és serdülők

Nem szükséges az adagolás módosítása gyermekek és serdülők esetében. Lásd a 4.4 pontot.

Az alkalmazás módja

Alkalmazás előtt a Voraxaze 1.000 egységes injekciós üvegének tartalmát 1 ml 0,9%-os steril nátrium-klorid-oldattal kell feloldani. A gyógyszer feloldását közvetlenül a felhasználás előtt kell elvégezni (és az oldatot nem szabad tovább hígítani). A gyógyszert bolusban, intravénás injekcióként 5 perc alatt kell beadni.

1 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal történő feloldást követően az injekciós üveg 1.000 egységnyi glükarpidázt tartalmaz milliliterenként.

Az oldatnak az injekciós üvegből történő kivételéhez használjunk kis mennyiség felszívására alkalmas fecskendőt. Előfordulhat, hogy az 1 ml oldatot nem sikerül maradéktalanul felszívunk a fecskendőbe, azonban 0,90 ml felszívása már az adagoláshoz elegendő mennyiségű glükarpidázt biztosít. A gyógyszer beadása előtt és után öblítse át az infúziós vezetékét.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Gyermekek és serdülők

A glükarpidáz farmakokinetikájára gyakorolt életkori hatás értékelésére szabályszerű vizsgálatot nem végeztek.

A 28 napnál fiatalabb gyermekekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Fontos mérni a kiindulási MTX-plazmakoncentrációt és a vesefunkciót; a nagy dózisos MTX-terápia során a paramétereket folyamatosan figyelemmel kell kísérni, az alábbiak szerint.

Az MTX-koncentráció glükarpidáz adását követő mérésére a nagyteljesítményű kromatográfiás (HPLC) módszer ajánlott. A glükarpidáz adását követően összegyűjtött minták esetében az immunvizsgálatok jelenleg nem megbízhatók a készítmény hatására keletkező 4-dezoxi-4-amino-N¹⁰-metil-pteroesav (DAMPA) miatt; a DAMPA az MTX inaktív metabolitja, amely befolyásolja az MTX-koncentráció mérését. Ez a hatás az MTX-koncentráció túlbecslését eredményezi. Miután a DAMPA az idő múlásával kiválasztódik, hatása is ennek megfelelően csökken.

A glükarpidázzal kezelt betegek DAMPA-koncentrációja átlagosan 8,6 óra felezési idő alatt csökkent. A betegek többségénél a DAMPA-koncentráció a glükarpidáz beadását követő 48 órán belül 1 µmol/l alá csökkent. Klinikai vizsgálatokban 3 napon túl 1 µmol/l feletti DAMPA-koncentrációt a betegek kis részénél (≤ 3%) figyeltek meg.

Specifikusabb HPLC-vizsgálat hiányában ajánlott a glükarpidázt követő 48 órás periódus alatt alkalmazandó folinsav adagját a glükarpidáz beadását megelőzően vett minta MTX-koncentrációja alapján meghatározni. A glükarpidáz beadását követő 48 órán belül immunvizsgálattal meghatározott MTX-koncentráció alapján a visszaesés nem követhető nyomon kellő biztonsággal, így a megerősítő HPLC-adatokat is figyelembe kell venni.

A betegek többségénél a glükarpidáz beadása után 48 órával vagy azon túl végzett immunvizsgálatok eredményei kellőképpen megbízhatók, és felhasználhatók a folsav adagjának beállítására vagy a visszaesés ellenőrzésére.

Klinikai vizsgálatokban a betegek kb. 9%-ánál, akiknél a kiindulási MTX-koncentráció $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ volt, a DAMPA-szint 4 napon túl is 1 µmol/l felett maradt.

A vérplazma MTX-koncentrációjának rutinszerű ellenőrzését a helyi irányelveknek megfelelően kell folytatni.

A glükarpidáz nem fordítja vissza a már fennálló vesekárosodást vagy az MTX adása következtében kialakult veseelégtelenséget, de eltávolítja az MTX-et, csökkentve ezáltal a további vesetoxicitás kockázatát. Ennek megfelelően az MTX-kezeléssel egyidejűleg az egyéb támogató kezelést (hidratálás, vizelet lúgosítása) is el kell kezdeni, majd folytatni a helyi kezelési irányelveknek megfelelően.

A glükarpidáz beadását követően allergiás jellegű túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek, lásd 4.8. pont.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az ajánlott adagolástól (lásd 4.2. pont) való eltérés esetén a glükarpidáz csökkentheti a folinsav koncentrációját, csökkentve ezáltal a folinsav „rescue” terápia hatását.

A glükarpidáz csökkentheti továbbá más folátanalógok vagy folátanalóg metabolikus inhibitorok koncentrációját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A glükarpidáz terhesség ideje alatt történő alkalmazásáról nincsenek adatok. A glükarpidáz a terhesség során ellenjavallt MTX-szel kombinációban kerül alkalmazásra. Mivel a genotoxikus és teratogén hatású MTX alkalmazása előfeltétele a glükarpidáz adásának, ezért feltételezhető, hogy a gyógyszer nem jelent további kockázatot a már MTX-et kapó betegek számára. A glükarpidázzal állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat. Nem ismert, hogy a glükarpidáz okoz-e káros hatásokat a terhesség alatt és/vagy a magzatra/újszülöttre, vagy befolyásolja-e a reprodukciós képességet. A terhesség ideje alatt a glükarpidáz csak akkor adható, ha egyértelműen szükséges.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a glükarpidáz vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat nem zárható ki. Döntést kell hozni a szoptatás megszakításáról vagy a glükarpidáz-terápia felfüggesztéséről/megszüntetéséről, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermek számára és a terápia előnyeit a beteg számára.

Termékenység

A glükarpidáznak az emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokon nem végeztek termékenységi vizsgálatokat. Nem ismert, hogy a glükarpidáz befolyásolja-e a termékenységet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A glükarpidáz nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások

A biztonságossági profil összegzése

A leggyakoribb kapcsolódó mellékhatások: égő érzés (<1 %), fejfájás (<1 %), paraesthesia (2 %), kipirulás (2 %), forróságérzet (<1 %)

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat az összesített klinikai vizsgálati adatok (489 beteg) és a forgalomba hozatal utáni időszakban jelentett mellékhatások kombinációja alapján megfigyelt mellékhatásokat tartalmazza. A mellékhatások szervrendszerenként és az alábbiakban meghatározott gyakorisági kategóriák szerint kerülnek bemutatásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$ között), nem gyakori ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között), ritka ($\geq 1/10\,000$ és $< 1/1000$ között), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

1. táblázat A glükarpidáz jelentett mellékhatásai

Szervrendszeri osztály	Gyakoriság	Nemkívánatos reakciók
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Túlérzékenység
	Nagyon ritka	Anafilaxiás reakció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Égő érzés, fejfájás, paraesthesia
	Ritka	Hypoaesthesia, somnolentia, remegés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	Tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Kipirulás
	Ritka	Alacsony vérnyomás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Ritka	Pleurális effúzió, szorító érzés a torokban.
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Fájdalom a has felső részén, hasmenés, hányinger, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Ritka	Viszketés, kiütés
	Nagyon ritka	Gyógyszer okozta kiütés, bőrreakciók
Vese és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon ritka	Crystalluria*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Forróságérzés
	Ritka	Pyrexia, betegség kiújulása
	Nagyon ritka	Az infúzió beadásának helyén kialakuló reakció

*A crystalluria az előnyben részesített kifejezés; a mellékhatás a DAMPA crystalluriára utal.

A kiemelt mellékhatások leírása

Mint minden intravénás fehérjekészítmény esetében, ez a gyógyszer is válthat ki infúzióval összefüggő vagy túlérzékenységi reakciót.

A beteget meg kell figyelni az anafilaxia és az akut allergiás reakció jelei és tünetei tekintetében. A glükarpidáz beadásakor orvosi felügyeletnek folyamatosan rendelkezésre kell állnia.

Mint minden terápiás fehérje esetében, itt is fennáll az immunogenitás veszélye. Az anti-glükarpidáz antitestek jelenlétét 205 betegnél vizsgálták, ezek a betegek egy (n=176), 2 (n=27) vagy 3 (n=2) adag glükarpidázt kaptak. A 205 beteg közül a beadást követően 43-nál (21%) volt kimutatható anti-glükarpidáz antitest, azon belül 32 beteg 1 adag, 11 pedig 2 vagy 3 adag glükarpidázt kapott. Az antitest-titert az anti-glükarpidáz antitestek enzimhez kötött immunszorbens vizsgálatának egy speciális típusával (bridging ELISA) határozták meg. Neutralizáló antitesteket 22-nél mutattak ki azon 43 beteg közül, akiknek az antiglükarpidázkötőantitest-vizsgálata pozitív volt.

Gyermekek és serdülők

A glükarpidázzal összefüggő mellékhatások gyakorisága nem különbözött a gyermek- és felnőtt betegek között.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban a Voraxaze legnagyobb dózisában részesülő kilenc beteg (90,9-188,7 U/kg egyszeri adag és/vagy 150,0-201,8 U/kg kumulatív dózis) biztonságossági profilja hasonló volt a többi beteg biztonságossági profiljához.

Túladagolás esetén ajánlott a glükarpidáz adagolásának leállítása, a beteget meg kell figyelni, és biztosítani kell számára a megfelelő támogató ellátást.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Detoxikáló szer daganatellenes kezeléshez, ATC-kód: V03AF09.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A glükarpidáz egy rekombináns bakteriális enzim, amely hidrolizálja a folsav és a szerkezetileg rokon molekulák, például az MTX karboxil-végi glutamátmaradványát. A glükarpidáz az MTX-et inaktív metabolitjaivá, DAMPA-vá, valamint glutamáttá alakítja. Mivel mind a DAMPA-t, mind a glutamátot a máj metabolizálja, a glükarpidáz alternatív útvonalat biztosít az MTX eliminációjához veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a nagy dózisú MTX-kezelés során.

Nagy molekulamérete miatt a glükarpidáz nem hatol át a sejtmembránon, ezért nem fejt ki ellenhatást a nagy dózisú MTX sejten belüli daganatellenes hatásával szemben.

Klinikai hatásosság

A glükarpidáz hatásosságát négy multicentrikus, engedélyezés előtti, egykarú, nyílt vizsgálatban értékelték olyan betegeknél, akiknél az MTX eliminációja veseelégtelenség miatt késik. A klinikai vizsgálatok elsődleges végpontja az MTX-koncentráció klinikailag jelentős csökkenésének (CIR) lett elnevezve, és a központi MTX HPLC-adatain alapult. Akkor ítélték úgy, hogy a beteg elérte a CIR-t, ha az első glükarpidáz-adagot követően az összes központi MTX HPLC-plazmakoncentráció $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ volt.

A 001. vizsgálatban 44 férfi és női beteg tartozott a biztonságossági populációba (medián életkor: 53,0 év; tartomány: 10–78 év), medián dózisuk 50 U/kg volt (tartomány: 9,80–58,14 U/kg). A központi HPLC-adatokkal rendelkező 28 beteg 85,7%-a (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 68,5%–94,3%) érte el a CIR-t.

A 002. vizsgálatban 214 férfi és női beteg tartozott a biztonságossági populációba (medián életkor: 17,0 év; tartomány: 0–82 év), medián dózisuk 49,23 U/kg volt (tartomány: 10,87–63,73 U/kg). A központi HPLC-adatokkal rendelkező 84 beteg 54,8 %-a (95%-os CI: 44,2%–65,0%) érte el a CIR-t.

A 003. vizsgálatban 69 férfi és női beteg tartozott a biztonságossági populációba (medián életkor: 15,0 év; tartomány: 0–71 év), medián dózisuk 50 U/kg volt (tartomány: 16,64–100 U/kg). A központi HPLC-adatokkal rendelkező 30 beteg 66,7%-a (95%-os CI: 48,8%–80,8%) érte el a CIR-t.

A 006. vizsgálatban 149 férfi és női beteg tartozott a biztonságossági populációba (medián életkor: 18,0 év; tartomány: 10–78 év), medián dózisuk 48,73 U/kg volt (tartomány: 17,86–98,04 U/kg). A központi HPLC-adatokkal rendelkező 27 beteg 51,9%-a (95%-os CI: 34,0%–69,3%) érte el a CIR-t.

Összesen 169 beteg került be az összevont központi MTX HPLC populációba, kezdeti medián dózisuk 50 egység/kg volt (11–60 egység/kg tartományban). A központi MTX HPLC-populációban a betegek 61,5%-a (95%-os CI: 54,0%–68,5%) érte el a CIR-t, amely akár 8 napig is fennmaradt. A glükarpidáz beadását követő 15 percen belül az MTX koncentrációjának >98%-os medián csökkenése következett be.

A központi MTX HPLC-populációban a betegek 19,4%-ánál fordult elő visszaesés (az MTX-koncentráció legalább $1 \mu\text{mol/l}$ -es és a glükarpidáz utáni mélypont legalább kétszeresének megfelelő MTX-koncentráció-emelkedésként definiálva). Összességében a visszaeső betegek felénél az MTX-koncentráció abszolút maximális emelkedése 1 és $2 \mu\text{mol/l}$ között volt, és csak 1 betegnél jelentkezett $>10 \mu\text{mol/l}$ -es emelkedés (ennek a betegnek a glükarpidáz előtti MTX-koncentrációja

165,86 $\mu\text{mol/l}$ volt, és 10,53 U/kg glükarpidáz-adagot kapott). Azon 4 beteg közül, akiknél az első glükarpidáz-adag után visszaesés következett be, és akik második glükarpidáz-adagot kaptak, az MTX koncentrációjának 84%-os medián csökkenése következett be, és 2 beteg elérte a CIR értéket.

A vesefunkció értékelésére alkalmas összevont populáció 410 betege közül (olyan betegek, akiknél legalább egy glükarpidáz utáni vesefunkció-értékelés történt), akiknél a szérumkreatinin (sCr) közös toxicitási kritérium ≥ 2 -es fokozatú volt a glükarpidáz előtti alapállapotban, 262 (63,9%) beteg 0-ás vagy 1-es fokozatúvá javult. A veseműködés szempontjából értékelhető populációban az átlagos sCr-koncentráció 3,5-szeresére emelkedett a MTX előtti értékről a glükarpidáz előtti kiindulási értékre (0,79 mg/dl-ről 2,79 mg/dl-re). A glükarpidáz beadása után az sCr tovább emelkedett (átlagosan 0,24 mg/dl emelkedés három nap alatt), majd csökkenni kezdett. Az átlagos sCr-érték a 22. napon 1,27 mg/dl volt. Azon 258 beteg esetében, akiknél az eltelt napokat ki lehetett számítani, a javulásig eltelt medián időtartam 12,5 nap volt (1–213 nap).

Gyermekek és serdülők

A glükarpidáz összevont klinikai biztonságossági adatbázisa 232, legfeljebb 17 éves korú beteg adatait tartalmazza. A központi MTX HPLC-populáción belül 0% (0/1) ≥ 28 nap és < 2 év közötti beteg (csecsemő alcsoport), 31,3% (5/16) ≥ 2 és < 12 év közötti beteg (gyermek alcsoport) és 49,1% 27/55 ≥ 12 és < 18 év közötti beteg érte el a CIR-t. Az MTX koncentrációjának $\geq 95\%$ -os medián csökkenése a glükarpidáz beadását követő 15 percen belül következett be minden pediátriai alcsoportban. Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt és etikai okokból kifolyólag – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A glükarpidáz farmakokinetikáját MTX hiányában 8 egészséges személyen vizsgálták 50 egység/kg glükarpidáz 5 perc alatti intravénás beadását követően. A szérum-glükarpidáz aktivitási szintjét enzimatisz tesztel, a szérum teljes glükarpidáz-koncentrációját pedig enzimhez kötött immunszorbiens vizsgálattal (ELISA) állapították meg. Az átlagos maximális szérumkoncentráció (C_{max}) 3,3 $\mu\text{g/ml}$ volt, az átlagos görbe alatti terület ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) pedig 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. A szérum összglükarpidáz-koncentrációjából származtatott farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak a szérum glükarpidáz-aktivitási szintjeiből generáltakhoz, kivéve az alább leírt eliminációs felezési időt.

A glükarpidáz klinikailag releváns felhalmozódását az MTX-cikluson belüli ismételt injekció beadása után nem figyelték meg.

Eloszlás

Az átlagos eloszlási térfogat (V_d) 3,55 l volt.

Biotranszformáció

A termék enzim, tehát fehérje. Az ilyen termékek metabolizmusa kis peptidekre és külön aminosavakra történő lebomlással jár, ezért a metabolikus útvonalak általánosan ismertek. Klasszikus biotranszformációs vizsgálatokra ezért nem volt szükség, és nem is végeztek ilyen vizsgálatokat. *In vitro* vizsgálták a glükarpidáz MTX-en való hatása által termelt fő metabolitjának (DAMPA) CYP450 metabolizáló izoenzim indukálására vagy gátlására való képességét, ami a CYP1A2 és CYP2C9 enzimekkel való lehetséges enzimindukciót mutatta ki. Kismértékű indukció csak a legnagyobb DAMPA-expozícióval rendelkező betegek kisebbségénél várható.

Elimináció

A szérumb-glükarpidáz aktivitási szintje 5,6 órás átlagos eliminációs felezési idővel ($t_{1/2}$), a szérumb teljes glükarpidáz-koncentrációja pedig 9 órás átlagos $t_{1/2}$ -vel csökkent. Az átlagos szisztémás clearance (CL) 7,5 ml/perc volt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A glükarpidáz farmakokinetikájának vizsgálata 4, súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr <30 ml/perc), MTX-ben nem részesülő beteg esetében kimutatta, hogy az átlagos farmakokinetikai paraméterek hasonlóak voltak az egészséges egyéneknek megfigyeltekhez. Ennek következtében a vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a glükarpidáz adagolásának módosítására.

Gyermekek és serdülők

Az életkor glükarpidáz farmakokinetikájára gyakorolt hatásának szabályszerű értékelését nem végezték el.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Hatásokat a nem klinikai vizsgálatokban általában a maximális emberi expozíciót kellően meghaladó expozíciónál figyelték meg, ami a klinikai alkalmazás szempontjából kevésbé releváns.

A glükarpidáz karcinogén, genotoxikus és reprodukciós toxicitási potenciálját nem vizsgálták. Egy 14 napos, kutyán végzett vizsgálatban csökkent vérlemezkeszámról számoltak be; a 278 és 1 389 egység/kg intravénás humán-egyenértékű dózisok növekvő, súlyos, dózissal összefüggő toxicitással jártak, ami halálhoz vagy korai eutanáziához vezetett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz
Trometamol
Cink-acetát-dihidrát

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel (lásd 6.6 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg: 5 év

Feloldást követően 2°C – 8°C-on történő tárolás esetén kémiai és fizikai stabilitása bizonyítottan 24 óra.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2 °C–8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha az elkészítés ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

3 ml-es, brómbutil dugóval és szabványos, kék, lepattintható kupakkal ellátott I-es típusú (Ph Eur) injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós üveg tartalmát 1 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal kell feloldani. A gyógyszer feloldását közvetlenül a felhasználás előtt kell elvégezni (nem szabad tovább hígítani). A gyógyszert bolusban, intravénás injekcióként 5 perc alatt kell beadni.

1 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal történő feloldást követően az injekciós üveg névlegesen 1000 egységnyi glükarpidázt tartalmaz.

Az oldatnak az injekciós üvegből történő kivételéhez használjunk kis mennyiség felszívására alkalmas fecskendőt. Előfordulhat, hogy az 1 ml oldatot nem sikerül maradéktalanul felszívunk a fecskendőbe, azonban 0,90 ml felszívása már az adagoláshoz elegendő mennyiségű glükarpidázt biztosít.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírásoknak szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1586/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 11 Január 2022

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Egyesült Királyság (Észak-Írország)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az olyan felnőttek és (28 napos vagy annál idősebb) gyermekek és serdülők számára, akiknél késleltetett metotrexát-elimináció vagy metotrexát-toxicitás kockázata áll fenn, a metotrexát toxikus plazmakoncentrációjának csökkentése céljából javallott glükarpidáz hatékonyságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy, a betegnyilvántartáson alapuló olyan vizsgálat eredményét, ahol a vizsgálatot az elfogadott protokollok szerint, a csökkent metotrexát-clearance-szel rendelkező betegeken végezték.	Az évenkénti frissítéseket az éves újraértékelésekkel egyidejűleg kell benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Voraxaze 1.000 egység por oldatos injekcióhoz
glükarpidáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1.000 egység, rekombináns DNS technológiával, *Escherichia coli* sejtekben előállított glükarpidázt tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ezenkívül tartalmaz: laktóz, trometamol, cink-acetát-dihidrát

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazáselőtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra
Közvetlenül a felhasználás előtt 1 ml 9 mg/ml-es nátrium-klorid-oldattal kell feloldani (nem szabad tovább hígítani).

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1586/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Voraxaze 1.000 egység por oldatos injekcióhoz
glükarpidáz
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Feloldás után: 1.000 egység 1 ml-ben

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Voraxaze 1.000 egység por oldatos injekcióhoz glükarpidáz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Voraxaze és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ön vagy gyermeke számára a Voraxaze alkalmazása előtt
3. Hogyan alkalmazzák a Voraxaze-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Voraxaze-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Voraxaze és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A gyógyszer hatóanyaga a glükarpidáz – egy enzim, amely lebontja a metotrexát nevű daganatellenes gyógyszert.

A Voraxaze-t olyan felnőtteknél, illetve 28 napnál idősebb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák, akik daganatos betegségük kezelésére metotrexátot kapnak, de szervezetük nem képes elég gyorsan megszabadulni a metotrexáttól, és fennáll a súlyos mellékhatások veszélye. A gyógyszer lebontja a metotrexátot a véráramban, csökkenti a metotrexát szintjét, és így segít a mellékhatások mérséklésében, valamint azok súlyosbodásának megakadályozásában. A készítmény nagyon gyorsan hat, és 15 perc alatt több mint 90%-kal csökkentheti a metotrexát mennyiségét a véráramban. A gyógyszer nem jut be a sejtekbe, így nem akadályozza meg, hogy a rákos sejtekbe már bejutott metotrexát kifejtse daganatellenes hatását.

2. Tudnivalók az Ön vagy gyermeke számára a Voraxaze alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Voraxaze-t:

- ha allergiás a glükarpidázra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Voraxaze alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ezt a gyógyszert a lehető leghamarabb megkapja, miután orvosa úgy dönt, szüksége van rá, hogy megelőzze a metotrexát súlyos mellékhatásait.

Ez a gyógyszer önmagában nem képes megelőzni vagy megszüntetni a nagy dózisú metotrexát összes mellékhatását, ezért Ön szükség szerint másfajta gyógyszeres kezelést, illetve támogató kezelést is kapni fog.

Fontos, hogy kezelőorvosa tudja, mennyi metotrexát van a vérében, és milyen jól működnek a veséi. A gyógyszerrel történő kezelés előtt és után vizsgálatokat fognak végezni ennek ellenőrzésére.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer 28 napos kortól adható gyermekeknek. A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát 28 napnál fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg.

Egyéb gyógyszerek és a Voraxaze

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a szervezetében lévő folinsav mennyiségét, egy másik készítményt, amelyet kezelőorvosa a metotrexát mérgező hatásának csökkentése érdekében adhat Önnek. Elővigyázatosságból kezelőorvosa úgy fogja beállítani a folinsav és a Voraxaze adagjainak időzítését, hogy a két gyógyszer alkalmazása között legalább 2 óra teljen el. Kezelőorvosa a folinsav adagolását legkorábban 2 órával a glükarpidáz beadása után kezdi újra.

A klinikai vizsgálatok során nem számoltak be egyéb kölcsönhatásokról a készítmény és más gyógyszerek között.

Terhesség és szoptatás

Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha gyermeket szeretne.

Mivel ezt a gyógyszert csak olyan személyeknél alkalmazzák, akik már kaptak metotrexátot, amelyről ismert, hogy káros hatást gyakorol a fejlődő magzatra, nem végeztek vizsgálatokat annak megállapítására, hogy ez a gyógyszer önmagában okozhat-e káros hatást a fejlődő magzatra a terhesség alatt, vagy hogy kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan alkalmazzák a Voraxaze-t?

Ezt a gyógyszert vénába adott injekció formájában, 5 perc alatt adják be. Kezelőorvosa a testtömege alapján fogja meghatározni az Ön számára megfelelő adagot. Az ajánlott adag 50 egység testtömeg-kilogrammonként.

Mivel a gyógyszert orvosi felügyelet mellett adják, nem valószínű, hogy túl sokat adnak Önnek. Ha úgy gondolja, hogy a szükségesnél többet kapott, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A gyógyszerrel történő kezelés után ellenőrizni fogják, hogy változik-e a metotrexát mennyisége a vérében.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy az egészségügyi személyzet egyik tagját, ha az alábbiak bármelyikét tapasztalja:

- a torok duzzanata, szorító érzés a mellkasban, légzési nehézség
- a kéz, a láb, az arc, az ajkak vagy a száj duzzanata
- kiütés, mely a bőr kipirulásával vagy a nélkül jelentkezik, valamint az arc duzzanata
- reszketés vagy hidegrázás láz nélkül

Ha a fent felsorolt tünetek bármelyikét észleli, súlyos allergiás reakciója lehet, és sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége. Ezek a mellékhatások (allergiás reakciók) nagyon ritkák, és ha mégis előfordulnak, általában a kezelés napján jelentkeznek.

A lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát vagy az egészségügyi személyzet valamelyik tagját, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja, amelyek szintén ritkák, de a gyógyszerrel történő kezelés során már jelentették azokat:

- láz
- fejfájás
- bizsergő vagy szúró érzés a bőrön („tűszúrás”)
- égő érzés a bőrön

Ha bármilyen más, a betegtájékoztatóban nem említett mellékhatást tapasztal, tájékoztassa kezelőorvosát vagy az egészségügyi személyzet egyik tagját.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az alábbiakban megadott elérhetőségeken. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Voraxaze-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ezt a gyógyszert orvosi felügyelet mellett kapja. A gyógyszer 2 és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolandó. Nem fagyasztható.

Szavatossági idő: Ez a gyógyszer az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő után nem használható fel. A gyógyszerész ezt a gyógyszer kiadása előtt ellenőrzi.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Voraxaze?

A készítmény hatóanyaga a glükarpidáz.

A Voraxaze laktózt, trometamolt és cink-acetát-dihidrátot is tartalmaz.

Milyen a Voraxaze külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Minden csomag egy injekciós üveget tartalmaz; az üvegben fehér vagy törtfehér liofilizált por található, amelyet 1 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal (a csomag nem tartalmazza) kell feloldani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve és címe

SERB SAS

40 Avenue George V

75008 Paris

Franciaország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA, Egyesült Királyság (Észak-Írország)

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Voraxaze injekciós üvegének tartalmát 1 ml 0,9%-os steril nátrium-klorid-oldattal kell feloldani. A gyógyszer feloldását közvetlenül a felhasználás előtt kell elvégezni (nem szabad tovább hígítani). A gyógyszert bolusban, intravénás injekcióként 5 perc alatt kell beadni.

1 ml steril 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal történő feloldást követően az injekciós üveg 1 ml-ben 1.000 egységnyi glükarpidázt tartalmaz. Az oldatnak az injekciós üvegből történő kivételéhez kis mennyiség felszívására alkalmas fecskendőt kell használni. Előfordulhat, hogy az 1 ml oldatot nem sikerül maradéktalanul felszívni a fecskendőbe, azonban 0,90 ml felszívása már az adagoláshoz elegendő mennyiségű glükarpidázt biztosít.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

IV. MELLÉKLET
AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTTI MEGADÁSÁVAL
KAPCSOLATBAN ELŐADOTT KÖVETKEZTETÉSEK

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Kivételes körülmények között megadott forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények közötti megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.