

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Voraxaze 1.000 einingar stungulyfsstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eftir blöndun við 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn inniheldur hvert hettuglas skammt sem nemur að nafngildi 1.000 einingum af glúkarpíðasa *.

*Framleitt í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hvítur eða beinhvítur stungulyfsstofn, lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Voraxaze er ætlað til að draga úr eiturvirkri þéttni metótrexats í blóðvökva hjá fullorðnum og börnum (28 daga gömlum og eldri) sem eru með seinkað brotthvarf metótrexats eða í hættu á eiturveikunum af völdum metótrexats.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Glúkarpíðasi er ætlaður til notkunar undir umsjón læknis.

Til þess að hægt sé að taka tillit til allra metótrexatskammta og lengd innrennsla sem gætu verið gefin sjúklingi, er ráðlagt að nýta staðbundnar reglur og leiðbeiningar um meðferð ef þær liggja fyrir til að ákvarða hvenær gefa skuli glúkarpíðasa.

Ráðleggingar um inngríp með glúkarpíðasa eru íhugaðar þegar þéttni metótrexats í blóðvökva er meiri en 2 staðalfrávik frá meðaltali áætlaðrar útskilnaðarkúrfu fyrir metótrexat. Einnig er æskilegt að glúkarpíðasi sé gefinn innan 60 klukkustundum frá því að innrennsli með háskammta metótrexati var hafið, þar sem ekki er víst að hægt sé að koma í veg fyrir lífshættulegar eiturveikanir þegar komið er fram yfir þennan tíma. Klínískar upplýsingar sýna hins vegar að verkun glúkarpíðasa heldur áfram eftir þennan tímaramma.

Ráðleggingum um inngríp með glúkarpíðasa er lýst hér fyrir neðan:

Metótrexatskammtur:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Lengd innrennslis:	Í 36-42 klukkustundir	Í 24 klukkustundir	Í ≤ 6 klukkustundir
Klukkustundir frá upphafi metótrexatinnrennslis	Þröskuldsþéttni metótrexats í blóðvökva (μM)		
24 klukkustundir	-	≤ *	≥ 50
36 klukkustundir	-	≥ 30	≥ 30
42 klukkustundir	-	≥ 10	≥ 10

48 klukkustundir	≥ 5	≥ 5	≥ 5
------------------	-----	-----	-----

*hefja skal stuðningsmeðferð þegar $\geq 120 \mu\text{M}$.

Til frekari leiðbeininga hvað varðar sjúklinga á meðferðaráætlun með stuttum innrennslum af metótrexati má íhuga gjöf glúkarpíðasa eins og lýst er hér fyrir neðan:

Metótrexatskammtur:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Klukkustundir frá upphafi metótrexatinrennslis	Þröskuldspéttni metótrexats í blóðvökva (μM)	
24 klukkustundir	≥ 20	-
36 klukkustundir	-	≥ 10
48 klukkustundir	≥ 5	≥ 6

Skammtar

Ráðlagður skammtur er stakur skammtur sem nemur 50 einingum á kílógramm (kg) með stakri inndælingu í bláæð (i.v.) á 5 mínútum.

Þegar seinkað brotthvarf metótrexats eða hætta á eiturvefnum af völdum metótrexats hafa verið staðfest skal gefa glúkarpíðasa tafarlaust. Hjá sjúklingum með seinkað brotthvarf metótrexats er ákjósanlegasti tíminn fyrir lyfjagjöf innan 48–60 klst. eftir að innrennsli er hafið með háskammta metótrexati. Fólínínsýra, sem einnig kallast leukovorin, er samkeppnishvarfefni glúkarpíðasa sem kann að veita samkeppni um bindiset metótrexats (sjá einnig kafla 4.5). Því er mælt með að gefa ekki fólínínsýru innan við 2 klst. fyrir eða eftir gjöf glúkarpíðasa, svo draga megi úr hættu á milliverkunum. Innan frumna mun metótrexat áfram hamla afoxun fólats í virkt form eftir gjöf glúkarpíðasa og því mun áfram verða þörf á á fólínínsýru en ekki fyrr en 2 klst. eftir gjöf glúkarpíðasa til þess að fylla aftur á birgðir líffræðilega virks fólats í frumum (sjá einnig kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum glúkarpíðasa án metótrexats hjá 4 einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CL_{cr} <30 ml/mín.) sýndi að meðalgildi lyfjahvarfabreyta voru svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Byggt á þessu er ekki ráðlagt að aðlaga skammta glúkarpíðasa hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá börnum. Sjá kafla 4.4.

Lyfjagjöf

Blandið hvert hettuglas af Voraxaze 1.000 einingum með 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn fyrir notkun. Blöndun skal fara fram rétt fyrir notkun (þynnið ekki frekar). Það skal gefa með stakri inndælingu í bláæð á 5 mínútum.

Eftir blöndun við 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn inniheldur 1 ml sem nemur 1.000 einingum af glúkarpíðasa.

Nota skal sprautu sem hentar fyrir lítið rúmmál til að draga lausnina upp úr hettuglösunum. Ekki er víst að alltaf sé hægt að draga 1 ml að fullu úr hettuglasinu en ef a.m.k. 0,90 ml eru teknir úr því nægir það til skömmtunar fyrir glúkarpíðasa.

Skolið bláæðalegg fyrir og eftir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Börn

Ekkert formlegt mat hefur farið fram á áhrifum aldurs á lyfjahvörf glúkarpíðasa.

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 28 daga gömul.

Mikilvægt er að mæla þéttni metótrexats í blóðvökva og nýrnastarfsemi í upphafi og að hafa áfram eftirlit með þessum gildum meðan á meðferð stendur með háskammta metótrexati, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Mælt er með því að nota háafkastavökvalitskiljun (HPLC) til að mæla þéttni metótrexats eftir gjöf glúkarpíðasa. Núverandi ónæmismælingar eru ekki öruggar hvað varðar sýni sem safnað er eftir gjöf glúkarpíðasa vegna 4-deoxý-4-amínó-N¹⁰-metýlpterósýru (DAMPA), sem er óvirkt umbrotsefni metótrexats sem myndast eftir gjöf glúkarpíðasa og truflar mælingu á þéttni metótrexats. Þessi truflun veldur of háu mati á þéttni metótrexats. Áhrif truflunarinnar af völdum DAMPA minnka smám saman með brotthvarfi DAMPA.

Þéttni DAMPA hjá sjúklingum sem fengu meðferð með glúkarpíðasa lækkaði með helmingunartíma sem var að meðaltali 8,6 klst. Hjá flestum sjúklingum lækkaði þéttni DAMPA niður fyrir 1 µmól/l innan 48 klst. eftir gjöf glúkarpíðasa. Í klínískum rannsóknum varð vart við þéttni DAMPA sem nam yfir 1 µmól/l lengur en 3 daga hjá litlum minnihluta (≤3%) sjúklinga.

Ef ekki liggur fyrir nákvæmari HPLC-greining er ráðlagt að byggja skammtinn af fólínínsýru sem notuð er næstu 48 klst. á eftir glúkarpíðasa á þéttni metótrexats úr sýni sem tekið er áður en gjöf glúkarpíðasa fer fram. Hafa ber í huga að ef minna en 48 klst. hafa liðið síðan glúkarpíðasi var gefinn er ekki víst að öruggt sé að notast við þá þéttni metótrexats sem fengin er með ónæmismælingu við eftirlit með bakslagi og íhuga skal að staðfesta niðurstöðuna með upplýsingum úr HPLC-greiningu.

Þegar meira en 48 klst. hafa liðið eftir gjöf glúkarpíðasa eru niðurstöður ónæmismælinga áreiðanlegar hjá flestum sjúklingum og því hægt að aðlaga skammtinn af fólínínsýru eða hafa eftirlit með því hvort um bakslag er að ræða. Í klínískum rannsóknum sýndu ~9% sjúklinga með upphafsþéttni metótrexats sem nam ≥ 50 µmól/l, DAMPA gildi sem héldust yfir 1 µmól/l lengur en 4 daga.

Halda skal reglubundnu eftirliti með þéttni metótrexats í blóðvökva áfram í samræmi við gildandi reglur.

Glúkarpíðasi bætir ekki nýrnaskaða eða nýrnabilun sem þegar er til staðar vegna gjafar metótrexats, heldur fjarlægir hann metótrexat til að draga úr hættu á frekari eiturverkunum á nýru. Því skal hefja aðra stuðningsmeðferð, á borð við vökvagjöf og hækkun sýrustigs á þvagi, þegar gjöf metótrexats er hafin og henni er haldið áfram í samræmi við staðbundnar reglur um meðferð.

Mögulegt er að ofnæmisviðbrögð af ofnæmistoga komi fram eftir gjöf glúkarpíðasa, sjá kafla 4.8.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Glúkarpíðasi getur dregið úr þéttni fólínínsýru og það getur dregið úr áhrifum björgunarmeðferðar með fólínínsýru nema skömmtun sé samkvæmt ráðleggingum (sjá kafla 4.2).

Glúkarpíðasi getur einnig dregið úr þéttni annarra fólathliðstæða eða efnaskiptahemla fólathliðstæðna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun glúkarpíðasa á meðgöngu. Glúkarpíðasi er gefinn samhliða metótrexati sem má ekki nota á meðgöngu. Metótrexat veldur eiturverkunum á erfðaeefni og fósturskaða og þar sem notkun þess er forsenda fyrir notkun glúkarpíðasa er lyfið ekki talið valda frekari áhættu hjá sjúklingum sem fá þegar metótrexat. Dýrarannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar með glúkarpíðasa með tilliti til æxlunar. Ekki er þekkt hvort glúkarpíðasi veldur skaðlegum áhrifum á meðgöngu og/eða á fósturum/nýburum eða hvort það getur haft áhrif á æxlunargetu. Aðeins skal gefa konum glúkarpíðasa á meðgöngu ef brýn þörf er á því.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort glúkarpíðasi/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með glúkarpíðasa.

Frjósemi

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif glúkarpíðasa á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir voru ekki framkvæmdar með tilliti til frjósemi. Ekki er þekkt hvort glúkarpíðasi hefur áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Glúkarpíðasi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengustu tengdu aukaverkanirnar voru sviði (<1%), höfuðverkur (<1%), náladofi (2%), hitaroði í andliti og/eða hálsi (2%) og hitatilfinning (<1%).

Tafla með samantekt aukaverkana

Á töflu 1 er að finna aukaverkanir úr samantekt á upplýsingum úr klínískum rannsóknum (489 sjúklingar) og aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru skráðar með líffæra- og tíðniflokkun sem skilgreind er á eftirfarand hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Aukaverkanir sem tilkynnt var um með glúkarpíðasa

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmi
	Koma örsjaldan fyrir	Bráðafnæmisviðbrögð
Taugakerfi	Sjaldgæfar	Sviði, höfuðverkur, náladofi
	Mjög sjaldgæfar	Snertiskynsminnkun, syfja, skjálfti

Hjarta	Koma örsjaldan fyrir	Hraðtaktur
Æðar	Sjaldgæfar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi
	Mjög sjaldgæfar	Lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Fleiðruholsvökvi, þrengsli í hálsi
Meltingarfæri	Mjög sjaldgæfar	Verkir í efri hluta meltingarvegna, niðurgangur, ógleði, uppköst
Húð og undirhúð	Mjög sjaldgæfar	Kláði, útbrot
	Koma örsjaldan fyrir	Lyfjaútbrot, húðviðbrögð
Nýru og þvægfæri	Koma örsjaldan fyrir	Kristallamiga*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Hitatilfinning
	Mjög sjaldgæfar	Sótthiti, bakslag
	Koma örsjaldan fyrir	Viðbrögð á innrennslisstað

*Kristallamiga er kjörheitið; aukaverkunin vísar í DAMPA kristallamigu

Lýsing á völdum aukaverkunar

Eins og á við um öll lyf sem gefin eru í bláæð og innihalda prótein er möguleiki á innrennslisþengdum viðbrögðum eða ofnæmisviðbrögðum fyrir hendi.

Mælt er með að hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um bráðafnæmiskast og bráð ofnæmisviðbrögð. Læknisaðstoð þarf að vera til reiðu við gjöf glúkarpíðasa.

Eins og á við um öll prótein sem notuð eru til meðferðar getur mótefnamyndun átt sér stað.

205 sjúklingar sem fengu einn (n=176), 2 (n=27) eða 3 (n=2) skammta af glúkarpíðasa voru metnir með tilliti til mótefna gegn glúkarpíðasa. Fjörtíu og þrír af sjúklingunum 205 (21%) voru með greinanleg mótefni gegn glúkarpíðasa eftir gjöf, en 32 þeirra fengu 1 skammt og 11 fengu 2 eða 3 skammta af glúkarpíðasa. Mótefnatítrar voru ákvarðaðir með ELISA-tengigreiningu á mótefnum gegn glúkarpíðasa. Hlutleysandi mótefni greindust hjá 22 af sjúklingunum 43 sem reyndust jákvæðir á prófi hvað varðar bindimótefni gegn glúkarpíðasa.

Börn

Ekki var munur á nýgengi aukaverkana í tengslum við glúkarpíðasa hjá börnum og fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Öryggisupplýsingar varðandi sjúklingana níu sem fengu stærsta skammtinn af Voraxaze í klíniskum rannsóknum (stakur skammtur á bilinu 90,9 – 188,7 einingar/kg og/eða samtals skammtur á bilinu 150,0 – 201,8 einingar/kg) voru svipaðar og öryggisupplýsingar hjá öllum sjúklingunum.

Ef ofskömmun á sér stað er mælt með að hætta skömmun glúkarpíðasa, fylgjast með sjúklingum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn eitúráhrifum æxlishefjandi lyfja, ATC-flokkur: V03AF09.

Verkunarháttur og lyfhrif

Glúkarpídasi er raðbrigða bakteríuensím sem veldur vatnsrofi á endastæðum karbóxyhlópi glútamatsleifa fólínsýru og byggingarlega skyldum sameindum á borð við metótrexat. Glúkarpídasi breytir metótrexati yfir í óvirku umbrotsefnin DAMPA og glútamat. Þar sem bæði DAMPA og glútamat umbrotna í lifur veitir glúkarpídasi aðra brotthvarfsleið fyrir metótrexat hjá sjúklingum með vanstarfsemi nýrna meðan á meðferð stendur með stórum skömmtum af metótrexati. Vegna mikillar mólstærðar glúkarpídasa berst hann ekki gegnum frumuhimnu og hefur því ekki virkni gegn æxlishefjandi áhrifum stórra skammta af metótrexati innan frumna.

Verkun

Verkun glúkarpídasa var metin í fjórum opnum, fjölsetra rannsóknum með stökum armi á notkun lyfsins í sérstökum tilvikum (compassionate use), hjá sjúklingum með seinkað brotthvarf metótrexats vegna vanstarfsemi nýrna. Aðalendapunkturinn í klínísku rannsóknunum var klínískt mikilvæg lækkun á þéttni metótrexats og var það byggt á niðurstöðum um metótrexat úr HPLC-greiningu sem gerð var á miðlægri rannsóknarstofu. Talið var að sjúklingur hefði náð klínískt mikilvægri lækkun ef öll gildi varðandi þéttni metótrexats úr HPLC-greiningu sem mæld voru miðlægt eftir fyrsta skammtinn af glúkarpídasa voru $\leq 1 \mu\text{mól/l}$.

Í rannsókn 001 voru 44 karlkyns og kvenkyns sjúklingar hluti af öryggisþýði (miðgildi aldurs var 53,0; á bilinu 10 – 78 ára) og fengu skammt sem var að miðgildi 50 einingar/kg (á bilinu 9,80 til 58,14 einingar/kg). Af sjúklingunum 28 sem voru með miðlægar upplýsingar úr HPLC-greiningu náðu 85,7% (95% CI: 68,5% til 94,3%) klínískt mikilvægri lækkun.

Í rannsókn 002 voru 214 karlkyns og kvenkyns sjúklingar hluti af öryggisþýði (miðgildi aldurs var 17,0; á bilinu 0 – 82 ára) og fengu skammt sem var að miðgildi 49,23 einingar/kg (á bilinu 10,87 til 63,73 einingar/kg). Af sjúklingunum 84 sem voru með miðlægar upplýsingar úr HPLC-greiningu náðu 54,8% (95% CI: 44,2% til 65,0%) klínískt mikilvægri lækkun.

Í rannsókn 003 voru 69 karlkyns og kvenkyns sjúklingar hluti af öryggisþýði (miðgildi aldurs var 15,0; á bilinu 0 – 71 ára) og fengu skammt sem var að miðgildi 50 einingar/kg (á bilinu 16,64 til 100 einingar/kg). Af sjúklingunum 30 sem voru með miðlægar upplýsingar úr HPLC-greiningu náðu 66,7% (95% CI: 48,8% til 80,8%) klínískt mikilvægri lækkun.

Í rannsókn 006 voru 149 karlkyns og kvenkyns sjúklingar hluti af öryggisþýði (miðgildi aldurs var 18,0; á bilinu 10 – 78 ára) og fengu skammt sem var að miðgildi 48,73 einingar/kg (á bilinu 17,86 til 98,04 einingar/kg). Af sjúklingunum 27 sem voru með miðlægar upplýsingar úr HPLC-greiningu náðu 51,9% (95% CI: 34,0% til 69,3%) klínískt mikilvægri lækkun.

Alls voru 169 sjúklingar hluti af samantektarþýði með miðlægar upplýsingar um metótrexat úr HPLC-greiningu og fengu upphafsskammt sem nam að miðgildi 50 einingum/kg (á bilinu 11 til 60 einingar/kg). Klínískt mikilvæg lækkun náðist hjá 61,5% (95% CI: 54,0% til 68,5%) sjúklinga með miðlægar upplýsingar um metótrexat úr HPLC-greiningu og henni var viðhaldið í allt að 8 daga. Lækkun á þéttni metótrextats sem nam að miðgildi $> 98\%$ kom fram innan 15 mínútna eftir gjöf glúkarpídasa.

Bakslag (skilgreint sem hækkun þéttni metótrexats sem nam a.m.k. $1 \mu\text{mól/l}$ og a.m.k. tvöfalt lággildi sem náðist eftir gjöf glúkarpídasa) átti sér stað hjá 19,4% sjúklinga sem voru með miðlægar upplýsingar um metótrexat úr HPLC-greiningu. Á heildina litið sýndi helmingur þeirra sjúklinga sem fengu bakslag hámarks heildarhækkun þéttni metótrexats á bilinu 1 til $2 \mu\text{mól/l}$ og aðeins 1 sjúklingur

sýndi hækkun sem nam $>10 \mu\text{mól/l}$ (þessi sjúklingur var með þéttni metótrexats sem nam $165,86 \mu\text{mól/l}$ fyrir gjöf glúkarpíðasa og fékk skammt glúkarpíðasa sem nam $10,53 \text{ einingum/kg}$). Hjá sjúklingunum 4 sem fengu bakslag eftir fyrsta skammtinn af glúkarpíðasa og fengu síðan annan skammt af glúkarpíðasa lækkaði þéttni metótrexats að miðgildi um 84% og 2 náðu klínískt mikilvægri lækkun.

Af sjúklingunum 410 sem voru hluti af samantektarþýði sem hægt var að meta með tilliti til nýrnastarfsemi (sjúklingar með a.m.k. eitt mat á nýrnastarfsemi eftir gjöf glúkarpíðasa) og sýndu eiturverkanir í tengslum við kreatínín í sermi (sCr) samkvæmt samræmdum eitrunarviðmiðum (CTC) af stigi ≥ 2 áður en gjöf glúkarpíðasa átti sér stað, gengu eiturverkanir til baka að stigi 0 eða 1 hjá 262 (63,9%). Hjá þýði sem hægt var að meta með tilliti til nýrnastarfsemi kom fram 3,5-föld hækkun á meðalþéttni sCr frá því fyrir gjöf metótrexats og til upphafsgildis fyrir gjöf glúkarpíðasa ($0,79 \text{ mg/dl}$ til $2,79 \text{ mg/dl}$). Eftir gjöf glúkarpíðasa hélt sCr áfram að hækka (meðalhækkun sem nam $0,24 \text{ mg/dl}$ á þriggja daga tímabili), en tók svo að lækka. Meðalgildi sCr á degi 22 var $1,27 \text{ mg/dl}$. Hjá þeim 258 sjúklingum þar sem unnt var að reikna daga fram að bata var miðgildi tíma fram að bata $12,5$ dagar (á bilinu 1–213 dagar).

Börn

Í gagnagrunni með samantekt á klínískum öryggisupplýsingum fyrir glúkarpíðasa er að finna gögn um 232 sjúklinga, allt að 17 ára gamla. Hjá þýði sem var með miðlægar upplýsingar um metótrexat úr HPLC-greiningu náðu 0% (0/1) sjúklinga á aldrinum ≥ 28 daga til <2 ára (undirhópur ungbarna), 31,3% (5/16) sjúklinga á aldrinum ≥ 2 til <12 ára (undirhópur barna) og 49,1% 27/55 sjúklinga á aldrinum ≥ 12 til <18 ára klínískt mikilvægri lækkun. Lækkun þéttni metótrexats sem nam að miðgildi $\geq 95\%$ varð innan 15 mínútna eftir gjöf hjá öllum undirhópum barna.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðfræðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf glúkarpíðasa voru metin án metótrexats hjá 8 heilbrigðum einstaklingum eftir að glúkarpíðasi var gefinn sem nam 50 einingum/kg með inndælingu í bláæð á 5 mínútum. Virknigildi glúkarpíðasa í sermi voru mæld með ensímgreiningu og heildarþéttni glúkarpíðasa í sermi var mæld með ELISA-greiningu. Meðalhámarksþéttni í sermi (C_{max}) var $3,3 \mu\text{g/ml}$ og meðalflatarmál undir ferli ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) var $23,3 \mu\text{g} \cdot \text{klst./ml}$. Lyfjahlvarfabreytur varðandi heildarþéttni glúkarpíðasa í sermi voru svipaðar og fram kom í tengslum við virknigildi glúkarpíðasa í sermi, nema hvað varðar helmingunartíma brotthvarfs eins og lýst er hér fyrir neðan.

Ekki hefur orðið vart við uppsöfnun glúkarpíðasa sem skiptir máli klínískt eftir endurtekna inndælingu meðan á lotu stendur með metótrexati.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál (V_d) var $3,55 \text{ l}$.

Umbrot

Lyfið er ensím og því prótein. Umbrot slíkra lyfja felur í sér niðurbrot í smá peptíð og stakar aminosýrur og þess vegna eru umbrotsferli nokkuð augljós. Því er ekki þörf á hefðbundnum rannsóknum á umbrotum og þær hafa ekki verið framkvæmdar.

Hæfni meginumbrotsefnisins, sem verður til vegna áhrifa glúkarpíðasa á metótrexat (DAMPA), til að virkja eða hamla CYP450 umbrotaensímum var rannsökuð *in vitro*. Þá kom í ljós möguleg

ensímvirkjun CYP1A2 og CYP2C9. Aðeins er búist við vægri virkjun hjá minnihluta sjúklinga sem verður fyrir mestu útsetningunni fyrir DAMPA.

Brotthvarf

Virknigildi glúkarpíðasa í sermi lækkuðu með helmingunartíma brotthvarfs ($t_{1/2}$) sem var að meðaltali 5,6 klst. og heildarþéttni glúkarpíðasa í sermi lækkaði með meðal $t_{1/2}$ sem nam 9 klst. Meðaltal heildarúthreinsunar (CL) var 7,5 ml/mín.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum glúkarpíðasa án metótrexats hjá 4 einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CL_{cr} <30 ml/mín.) sýndi að meðalgildi lyfjahvarfabreyta voru svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum.

Byggt á þessu er ekki ráðlagt að aðlaga skammta glúkarpíðasa hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Börn

Ekkert formlegt mat hefur farið fram á áhrifum aldurs á lyfjahvörf glúkarpíðasa.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Yfirleitt komu áhrif í forklínískum rannsóknum fram við útsetningu sem var það mikið yfir hámarks útsetningu fyrir menn að þau eru talin hafa litla þýðingu hvað varðar klíníska notkun.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á erfðafni eða eiturverkunum á æxlun fyrir glúkarpíðasa.

Tilkynnt var um fækkun blóðflagna í 14 daga rannsókn á hundum og skammtar í bláæð sem samsvara 278 og 1389 einingum/kg hjá mönnum voru settir í samhengi við aukningu á alvarlegum skammtatengdum eiturverkunum sem ollu dauðsföllum eða ótímabærri aflífum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósi

Trómetamól

Sinkasetat díhýdrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 6.6).

6.3 Geymslupól

Órofin hettuglös: 5 ár

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun eftir blöndun í 24 klst. við 2-8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota Voraxaze tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og ástand fyrir notkun á ábyrgð notandans og venjulega ekki meiri en sem nemur 24 klst. við 2 til 8°C nema blöndun eigi sér stað við stýrðar og gildaðar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

3 ml hettuglas úr gleri af gerð 1 (Ph Eur) með brómóbútýltappa og bláu venjulegu smelluloki.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Blandið hvert hettuglas með 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn. Blöndun skal fara fram rétt fyrir notkun (þynnið ekki frekar). Gefa skal lyfið með stakri inndælingu í bláæð á 5 mínútum.

Eftir blöndun við 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn inniheldur 1 ml 1.000 einingar af glúkarpíðasa. Nota skal sprautu sem hentar fyrir lítið rúmmál til að draga lausnina upp úr hettuglösunum. Ekki er víst að alltaf sé hægt að draga 1 ml að fullu úr hettuglasinu en ef a.m.k. 0,90 ml eru teknir úr því nægir það til skömmtunar fyrir glúkarpíðasa.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1586/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11 Janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Bretland (Norður-Írland)

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að lýsa frekar verkun og öryggi glúkarpíðasa sem ætlað er að draga úr eiturvirkri þéttni metótrexats í blóðvökva hjá fullorðnum og börnum (28 daga og eldri) sem eru með seinkað brotthvarf metótrexats eða í hættu á eiturverkunum af völdum metótrexats, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr rannsókn sem framkvæma skal hjá sjúklingum á sjúklingaskrá fyrir glúkarpíðasa sem hafa skerta úthreinsun metótrexats samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Árlegar uppfærslur sem ber að skila við árlegt endurmat.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Voraxaze 1.000 einingar stungulyfsstofn, lausn
Glúkarpídasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 einingar af glúkarpídasa sem framleiddur er í *Escherichia coli* frumum með raðbrigða erfðatækni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: laktósa, trómetamól og sinkasetat díhýdrat

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð
Blandið við 1 ml af natríumklóríð 9 mg/ml stungulyfi, lausn rétt fyrir notkun (þynnið ekki frekar)

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1586/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskyt

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Voraxaze 1,000 einingar stungulyfsstofn
Glúkarpídasi
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Eftir blöndun: 1.000 einingar í 1 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Voraxaze 1000 einingar af stungulyfsstofni, lausn glúkarpíðasi

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Voraxaze og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér eða barninu þínu Voraxaze
3. Hvernig gefa á Voraxaze
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Voraxaze
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Voraxaze og við hverju það er notað

Virka efnið í lyfinu er glúkarpíðasi sem er ensím sem brýtur niður krabbameinslyfið metótrexat.

Voraxaze er notað handa fullorðnum og börnum eldri en 28 daga gömlum sem fá krabbameinsmeðferð með metótrexati þegar líkaminn getur ekki losað sig nægilega hratt við metótrexat og hætta er á alvarlegum aukaverkunum. Lyfið brýtur niður metótrexat í blóðinu og lækkar gildi metótrexats, sem gerir það kleift að ná stjórn á aukaverkunum og koma í veg fyrir að þær versni. Það virkar mjög hratt og getur dregið úr magni metótrexats í blóðinu um meira en 90% á 15 mínútum. Lyfið berst ekki inn í frumur svo það kemur ekki í veg fyrir virkni metótrexats sem þegar er til staðar í krabbameinsfrumum til að meðhöndla krabbameinið.

2. Áður en byrjað er að gefa þér eða barninu þínu Voraxaze

Ekki má nota Voraxaze

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glúkarpíðasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Voraxaze er gefið.

Þú færð lyfið eins fljótt og hægt er eftir að læknirinn ákveður að þú þurfir á því að halda til að koma í veg fyrir alvarlegar aukaverkanir af völdum metótrexats.

Þetta lyf eitt og sér nægir ekki til að koma í veg fyrir eða stöðva allar aukaverkanir sem fylgja stórum skömmtum af metótrexati og þú munt einnig fá aðrar meðferðir og stuðningsumönnun eftir þörfum.

Mikilvægt er að læknirinn viti hversu mikið er af metótrexati í blóðinu og hversu vel nýrun vinna. Teknar verða blóðprufur til að athuga slíkt fyrir og eftir meðferð með lyfinu.

Börn og unglingar

Lyfið má gefa börnum frá 28 daga aldri. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá börnum yngri en 28 daga.

Notkun annarra lyfja samhliða Voraxaze

Lyfið getur haft áhrif á magn fólínínsýru í líkamanum, en það er annað lyf sem lækinn hefur látið þig fá til að draga úr eiturverkunum tengdum metótrexati. Til öryggis mun lækinn breyta tímasetningum á milli gjafa fólínínsýru og skammta af Voraxaze til að tryggja að a.m.k. 2 klst. líði á milli gjafa lyfjanna tveggja. Lækinn mun ekki hefja gjöf fólínínsýru á ný fyrr en 2 klst. eftir gjöf glúkarpídasu.

Ekki hefur verið tilkynnt um neinar aðrar milliverkanir milli þessa lyfs og annarra lyfja í meðferðarprófunum.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni.

Þar sem lyfið er aðeins gefið einstaklingum sem hafa þegar fengið metótrexat, sem er þekkt fyrir skaðleg áhrif á fósturþroska, hafa engar rannsóknir verið framkvæmdar til að athuga hvort lyfið eitt og sér geti haft skaðleg áhrif á þroska fósturs á meðgöngu eða hvort það skiljist út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig gefa á lyfið

Lyfið er gefið með inndælingu í bláæð á 5 mínútum. Lækinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, byggt á þyngd. Ráðlagður skammtur er 50 einingar á kg líkamspyngdar.

Þar sem lyfið er gefið undir umsjón læknis er ólíklegt að þér verði gefið of mikið magn. Ef þú telur að þú hafir fengið of mikið skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

Fylgst verður með breytingum á magni metótrexats í blóðinu eftir meðferð með lyfinu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn eða heilbrigðisstarfsmann vita tafarlaust ef vart verður við eitthvað af eftirfarandi:

- Þroti í hálsi, þrengsli fyrir brjósti, öndunarerfiðleikar
- Þroti í höndum, fótum, andliti, vörum eða munni
- Útbrot, með eða án hitaroða í andliti og/eða hálsi og þroti í andliti
- Skjálfti eða kuldaþrollur án hita

Ef vart verður við einhver ofangreindra einkenna getur verið að um alvarleg ofnæmisviðbrögð sé að ræða og þú kannt að þurfa tafarlaus á lækni aðstoð að halda. Þessar aukaverkanir (ofnæmisviðbrögð) koma örsjaldan fyrir og ef slíkt gerist er það yfirleitt daginn sem meðferðin fer fram.

Þú skalt láta lækinn eða heilbrigðisstarfsmann vita eins fljótt og auðið er ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum, sem eru einnig mjög sjaldgæfar en tilkynnt hefur verið um meðan á meðferð stendur með lyfinu:

- Hiti
- Höfuðverkur
- Doði eða smástingir í húðinni (náladoði)
- Sviði í húðinni

Ef vart verður við aðrar aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli skaltu láta lækinn eða heilbrigðisstarfsmann vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Voraxaze

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þú munt fá lyfið undir umsjón læknis. Það er geymt við 2 til 8°C og ekki skal geyma það í frysti.

Fyrningardagsetning: Lyfið verður ekki notað eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og ytri öskjunni. Lyfjafræðingurinn mun athuga þetta áður en lyfið er afgreitt.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Voraxaze inniheldur

Virka innihaldsefnið er glúkarpídasi.

Voraxaze inniheldur laktósa, trómetamól og sinkasetat díhýdrat

Lýsing á útliti Voraxaze og pakkingastærðir

Hver pakking inniheldur eitt hettuglas sem inniheldur hvítan eða beinhvítan frostpurkkaðan stofn sem blanda á við 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn (ekki meðfylgjandi).

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Heiti og heimilisfang markaðsleyfishafa

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Bretland (Norður-Írland)

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blandið hvert hettuglas með 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn. Blöndun skal fara fram rétt fyrir notkun (þynnið ekki frekar). Gefa skal lyfið með stakri inndælingu í bláæð á 5 mínútum.

Eftir blöndun við 1 ml af sæfðri 0,9% natríumklóríðlausn inniheldur 1 ml 1.000 einingar af glúkarpíðasa. Nota skal sprautu sem hentar fyrir lítið rúmmál til að draga lausnina upp úr hettuglösunum. Ekki er víst að alltaf sé hægt að draga 1 ml að fullu úr hettuglasinu en ef a.m.k. 0,90 ml eru teknir úr því nægir það til skömmtunar fyrir glúkarpíðasa.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

VIÐAUKI IV

NIÐURSTAÐA LYFJASTOFNUNAR EVRÓPU UM VEITINGU MARKAÐSLEYFIS SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).