

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voraxaze 1 000 vienetų milteliai injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Paruošus su 1 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kiekviename flakone yra nominalus 1 000 vienetų gliukarpidazės* kiekis.

*Pagaminta *Escherichia coli* ląstelėse, taikant rekombinantinę DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Balti arba balkšvi milteliai injekciniam tirpalui.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Voraxaze skirtas toksinei metotreksato koncentracijai kraujo plazmoje sumažinti suaugusiems ir vaikams (28 dienų ir vyresniems), kai metotreksato šalinimas sulėtėjęs arba yra toksinio metotreksato poveikio pavojus.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gliukarpidazė skirta vartoti prižiūrint gydytojui.

Kad būtų atsižvelgta į visas galimai pacientui skiriamas metotreksato (MTX) dozes ir infuzijos trukmes, siekiant nustatyti, kada reikia skirti gliukarpidazę, rekomenduojama naudoti vietinius gydymo protokolus arba gaires, jei tokių yra.

Intervencijos su gliukarpidaze rekomendacijos svarstomos, kai MTX koncentracija kraujo plazmoje yra didesnė nei 2 vidutinės tikėtinos MTX išskyrimo kreivės standartiniai nuokrypiai. Be to, optimalus gliukarpidazės vartojimo laikotarpis yra per 60 valandų nuo HDMTX infuzijos pradžios, nes po šio laiko negalima išvengti gyvybei pavojingo toksinio poveikio. Tačiau klinikiniai duomenys rodo, kad gliukarpidazė lieka veiksminga ir šiam laikotarpiui pasibaigus.

Intervencijos su gliukarpidaze rekomendacijos išsamiai aprašytos toliau:

MTX dozė:	≤1 g/m ²	1–8 g/m ²	8–12 g/m ²
Infuzijos trukmė:	Per 36–42 val.	Per 24 val.	Per ≤6 val.
Laikas valandomis po MTX infuzijos pradžios	Slenkstinė MTX koncentracija plazmoje (μM)		
24 val.	-	.*	≥50
36 val.	-	≥30	≥30
42 val.	-	≥10	≥10

48 val.	≥5	≥5	≥5
---------	----	----	----

*pradėti taikyti palaikomąjį gydymą, kai $\geq 120 \mu\text{M}$.

Kaip tolesnės gairės pacientams, kuriems taikomos trumpos infuzinio MTX schemas, galima apsvarstyti gliukarpidazės skyrimą, kaip aprašyta toliau:

MTX dozė:	3–3,5 g/m ²	5 g/m ²
Laikas valandomis po MTX infuzijos pradžios	Slenkstinė MTX koncentracija plazmoje (μM)	
24 val.	≥20	-
36 val.	-	≥10
48 val.	≥5	≥6

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra vienkartinė 50 vienetų kilogramui (kg) dozė, suleidžiama į veną (i.v.) boliuso būdu per 5 minutes.

Nustačius sulėtėjusio metotreksato (MTX) šalinimo diagnozę arba MTX toksinio poveikio riziką, gliukarpidazę reikia suleisti nedelsiant; pacientams, kurių organizme sulėtėjęs MTX šalinimas, optimalus vartojimo laikotarpis yra 48–60 valandų nuo didelės MTX dozės infuzijos pradžios. Folino rūgštis, dar vadinama leukovorinu, yra konkurencinis gliukarpidazės substratas, kuris gali konkuruoti dėl MTX prisijungimo vietų (taip pat žr. 4.5 skyrių). Todėl, norint sumažinti bet kokią galimą sąveiką, folino rūgšties rekomenduojama nevartoti 2 valandas prieš gliukarpidazės pavartojimą arba po jo. Viduląstelinis MTX slopina folato redukciją iki jo aktyvios formos ir po gliukarpidazės pavartojimo, todėl folino rūgšties reikės ne anksčiau kaip praėjus 2 valandoms po gliukarpidazės pavartojimo, kad būtų papildytas viduląstelinis biologiškai aktyvus folato šaltinis. (Taip pat žr. 4.4 skyrių.)

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Gliukarpidazės, nesant MTX, farmakokinetikos tyrimas su 4 tiriamaisiais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min.}$), parodė, kad vidutiniai farmakokinetikos parametrai buvo panašūs į nustatytus sveikiems asmenims.

Remiantis tuo, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gliukarpidazės dozės keisti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Vaikams dozės koreguoti nereikia. Žr. 4.4 skyrių.

Vartojimo metodas

Prieš vartojimą paruoškite kiekvieną Voraxaze 1 000 vienetų flakoną su 1 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido tirpalo. Ruošti reikia prieš pat vartojimą (toliau neskieskite). Vaistinį preparatą reikia suleisti į veną boliuso būdu per 5 minutes.

Paruošus su 1 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido tirpalo, viename mililitre yra 1 000 vienetų gliukarpidazės.

Tirpalui ištraukti iš flakonų reikia naudoti švirkštą, tinkantį nedideliam tūriui ištraukti. Ne visada pavyksta iš flakono ištraukti visą 1 ml, tačiau iš flakono ištraukus bent 0,90 ml, gaunamas pakankamas gliukarpidazės kiekis, kad pacientas gautų reikiamą dozę.

Prieš vartojimą ir po jo praplaukite injekcijos į veną sistemą.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Vaikų populiacija

Formalaus amžiaus poveikio gliukarpidazės farmakokinetikai vertinimo neatlikta.

Duomenų apie jaunesnius nei 28 dienų vaikus nėra.

Svarbu išmatuoti pradinę metotreksato (MTX) koncentraciją kraujo plazmoje ir įvertinti inkstų funkciją bei toliau jas stebėti per visą gydymą didelėmis MTX dozėmis, kaip aprašyta toliau.

MTX koncentracijai matuoti po gliukarpidazės pavartojimo rekomenduojamas efektyviosios chromatografijos (angl. *high performance chromatography*, HPLC) metodas. Esami imunologiniai tyrimai yra nepatikimi tiriant po gliukarpidazės pavartojimo paimtus mėginius dėl 4-deoksi-4-amino-N¹⁰ metilpteroinės rūgšties (DAMPR) – neaktyvaus MTX metabolito, susidarancio pavartojus gliukarpidazės, kuris trukdo išmatuoti MTX koncentraciją. Dėl šios interferencijos gaunama per didelė MTX koncentracijos vertė. Laikui bėgant DAMPR interferencijos poveikis sumažėja, nes DAMPR pašalinama.

DAMPR koncentracija gliukarpidaze gydytiems pacientams sumažėjo per vidutinį 8,6 valandos pusinį eliminacijos laiką. Daugumai pacientų DAMPR koncentracija per 48 valandas po gliukarpidazės pavartojimo sumažėjo žemiau 1 μmol/l. Klinikinių tyrimų metu DAMPR koncentracija, viršijanti 1 μmol/l, ilgiau kaip 3 dienas buvo stebėta mažumai pacientų (≤3 %).

Kadangi nėra specifiskesnio HPLC tyrimo, rekomenduojama, kad folino rūgšties dozė, vartojama per 48 valandas po gliukarpidazės, būtų pagrįsta MTX koncentracija, nustatyta prieš gliukarpidazės pavartojimą paimtame mėginyje. Per 48 valandas po gliukarpidazės pavartojimo imunologiniu tyrimu nustatytos MTX koncentracijos negalima patikimai naudoti stebint, ar nėra rikošeto efekto, ir reikia atsižvelgti į patvirtinamuosius HPLC duomenis.

Praėjus daugiau nei 48 valandoms po gliukarpidazės pavartojimo, imunologinio tyrimo rezultatai bus patikimi daugumai pacientų, todėl juos galima naudoti koreguojant folino rūgšties dozę arba stebint, ar nėra rikošeto efekto. Klinikinių tyrimų metu ~9 % pacientų, kurių pradinė MTX koncentracija buvo ≥50 μmol/l, DAMPR kiekis ilgiau nei 4 dienas išliko didesnis nei 1 μmol/l.

Reikia tęsti įprastą MTX koncentracijos kraujo plazmoje stebėjimą pagal vietines rekomendacijas.

Gliukarpidazė neatitaiso esamo inkstų pažeidimo ar inkstų nepakankamumo, atsiradusio dėl MTX vartojimo, tačiau pašalina MTX, kad sumažintų tolesnio toksinio poveikio inkstams riziką. Todėl pradėjus skirti MTX reikia pradėti ir kitą palaikomąjį gydymą, įskaitant skysčių skyrimą ir šlapimo šarminimą, kurį reikia tęsti pagal vietines gydymo rekomendacijas.

Po gliukarpidazės pavartojimo gali pasireikšti alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gliukarpidazė gali sumažinti folino rūgšties koncentraciją, o tai gali susilpninti folino rūgšties gelbstimąjį poveikį, nebent ji būtų dozuojama taip, kaip rekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Gliukarpidazė taip pat gali sumažinti kitų folatų analogų ar folatų analogų metabolizmo inhibitorių koncentraciją.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie gliukarpidazės vartojimą nėštumo metu nėra. Gliukarpidazė skiriama kartu su MTX, kurį nėštumo metu vartoti draudžiama. Kadangi MTX – genotoksiško ir teratogeniško vaistinio preparato – vartojimas yra būtina gliukarpidazės vartojimo sąlyga, manoma, kad vaistinis preparatas nekelia papildomos rizikos pacientams, jau vartojantiems MTX. Gliukarpidazės poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta. Nežinoma, ar gliukarpidazė sukelia žalingą poveikį nėštumo metu ir (arba) vaisiui / naujagimiui, arba ar ji gali paveikti vaisingumą. Gliukarpidazė nėštumo metu gali būti skiriama tik tuo atveju, jei to tikrai reikia.

Žindymas

Nežinoma, ar gliukarpidazė / metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Reikia nuspręsti, ar nutraukti maitinimą krūtimi, ar nutraukti gydymą gliukarpidaze arba susilaikyti nuo jo, atsižvelgiant į maitinimo krūtimi naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai.

Vaisingumas

Duomenų apie gliukarpidazės poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Nežinoma, ar gliukarpidazė daro poveikį vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gliukarpidazė gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo deginimo pojūtis (<1 %), galvos skausmas (<1 %), parestezija (2 %), paraudimas (2 %), karščio pojūtis (<1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos remiantis bendrais jungtiniais klinikinių tyrimų duomenimis (489 pacientų) ir apie kurias pranešta vaistinių preparatų pateikus į rinką. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal organų sistemos klases ir dažnio kategorijas, apibrėžtas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka

1 lent. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pavartojus gliukarpidazės

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Retas	Padidėjęs jautrumas
	Labai retas	Anafilaksinė reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Deginimo pojūtis, galvos skausmas, parestezija
	Retas	Hipestezija, mieguistumas, drebulys
Širdies sutrikimai	Labai retas	Tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas	Paraudimas

	Retas	Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Retas	Skystis pleuros ertmėje, gerklės veržimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Retas	Viršutinės pilvo dalies skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Retas	Niežėjimas, išbėrimas
	Labai retas	Medikamentinis išbėrimas, odos reakcija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai retas	Kristalurija*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažnas	Karščio pojūtis
	Retas	Pireksija, rikošeto efektas
	Labai retas	Reakcija infuzijos vietoje

*Kristalurija yra pageidaujamas terminas; nepageidaujama reakcija yra su DAMPR susijusi kristalurija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaip ir vartojant bet kokius į veną leidžiamus baltymų preparatus, galimos su infuzija susijusios reakcijos arba padidėjusio jautrumo reakcijos.

Rekomenduojama stebėti, ar pacientams neatsiranda anafilaksijos bei ūminės alerginės reakcijos požymių ir simptomų. Leidžiant gliukarpidazę, reikia turėti paruoštas palaikomojo gydymo priemones. Kaip ir vartojant visus terapinius baltymus, gali atsirasti imunogeniškumas. Buvo ištirti 205 pacientai, kuriems buvo skirta viena (n = 176), 2 (n = 27) arba 3 (n = 2) gliukarpidazės dozės, vertinant, ar atsirado antikūnų prieš gliukarpidazę. Keturiasdešimt trijų iš šių 205 pacientų organizme (21 %) pavartojus gliukarpidazės nustatytas aptinkamas antikūnų prieš gliukarpidazę kiekis, iš kurių 32 gavo 1 dozę, o 11 – 2 arba 3 gliukarpidazės dozes. Antikūnų titrai buvo nustatyti naudojant anti-gliukarpidazės antikūnų tiltelinę imunofermentinę analizę (IFA). Neutralizuojantys antikūnai buvo aptikti 22 iš 43 pacientų, kurių anti-gliukarpidazę surišančių antikūnų rezultatai buvo teigiami.

Vaikų populiacija

Vaikams ir suaugusiems pacientams nustatytų su gliukarpidaze susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis nesiskyrė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu devynių pacientų, vartojusių didžiausias Voraxaze dozes (vienos dozės intervalas – 90,9–188,7 V/kg ir (arba) kumuliacinės dozės intervalas – 150,0–201,8 V/kg), saugumo profilis buvo panašus į visų pacientų.

Perdozavus, gliukarpidazės vartojimą rekomenduojama nutraukti, stebėti pacientus ir taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – detoksikuojantys vaistiniai preparatai, vartojami gydant antinavikiniais vaistiniai preparatais, ATC kodas – V03AF09.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Gliukarpidazė yra rekombinantinis bakterinis fermentas, kuris hidrolizuoja folinės rūgšties ir struktūriškai panašių molekulių, pvz., MTX, galinę karboksilinę glutamato liekaną. Gliukarpidazė paverčia MTX į neaktyvius metabolitus – DAMPR ir glutamatą. Kadangi tiek DAMPR, tiek glutamatas metabolizuojamas kepenyse, gliukarpidazė užtikrina alternatyvų MTX šalinimo kelią didelėmis MTX dozėmis gydomiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Dėl didelių molekulių gliukarpidazė nepereina per ląstelių membraną, todėl neneutralizuoja didelėmis dozėmis vartojamo MTX viduląstelinio priešnavikinio poveikio.

Klinikinis veiksmingumas

Gliukarpidazės veiksmingumas buvo vertinamas keturiuose atviruose daugiacentriuose, paskutinės vilties, vienos grupės, atviruose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, kurių organizme MTX šalinimas buvo sulėtėjęs dėl inkstų funkcijos sutrikimo. Pirminė klinikinių tyrimų vertinamoji baigtis buvo vadinama kliniškai reikšmingu MTX koncentracijos sumažėjimu (KRS, angl. *clinically important reduction*, [CIR]), paremtu centrinėje laboratorijoje atliktos MTX HPLC duomenimis. Laikyta, kad pacientas pasiekė KRS, jei visos centrinėje laboratorijoje atliktos MTX HPLC koncentracijos kraujo plazmoje vertės po pirmosios gliukarpidazės dozės buvo ≤ 1 $\mu\text{mol/l}$.

001 tyrime 44 pacientai (vyrai ir moterys) buvo saugumo populiacijoje (amžiaus mediana 53,0; ribos nuo 10 iki 78 metų) ir jiems skirta dozė, kurios mediana 50 V/kg (ribos nuo 9,80 iki 58,14 V/kg). Iš 28 pacientų, turinčių centrinėje laboratorijoje atliktos HPLC duomenis, 85,7 % (95 % PI: 68,5–94,3 %) pasiekė KRS.

002 tyrime 214 pacientų (vyrų ir moterų) buvo saugumo populiacijoje (amžiaus mediana 17,0; ribos nuo 0 iki 82 metų) ir jiems skirta dozė, kurios mediana 49,23 V/kg (ribos nuo 10,87 iki 63,73 V/kg). Iš 84 pacientų, turinčių centrinėje laboratorijoje atliktos HPLC duomenis, 54,8% (95 % PI: 44,2–65,0 %) pasiekė KRS.

003 tyrime 69 pacientai (vyrai ir moterys) buvo saugumo populiacijoje (amžiaus mediana 15,0; ribos nuo 0 iki 71 metų) ir jiems skirta dozė, kurios mediana 50 V/kg (ribos nuo 16,64 iki 100 V/kg). Iš 30 pacientų, turinčių centrinėje laboratorijoje atliktos HPLC duomenis, 66,7% (95 % PI: 48,8–80,8 %) pasiekė KRS.

006 tyrime 149 pacientai (vyrai ir moterys) buvo saugumo populiacijoje (amžiaus mediana 18,0; ribos nuo 10 iki 78 metų) ir jiems skirta dozė, kurios mediana 48,73 V/kg (ribos nuo 17,86 iki 98,04 V/kg). Iš 27 pacientų, turinčių centrinėje laboratorijoje atliktos HPLC duomenis, 51,9 % (95 % PI: 34,0–69,3 %) pasiekė KRS.

Į jungtinę centrinėje laboratorijoje atliktos MTX HPLC populiaciją iš viso buvo įtraukti 169 pacientai, jiems skirta pradinė dozė, kurios mediana 50 vienetų/kg (ribos nuo 11 iki 60 vienetų/kg). KRS pasiekė 61,5 % (95 % PI: 54,0–68,5 %) centrinėje laboratorijoje atliktos MTX HPLC populiacijos pacientų, kuriems KRS išsilaikė iki 8 dienų. MTX koncentracija sumažėjo per 15 minučių po gliukarpidazės pavartojimo, sumažėjimo mediana >98 %.

Rikošeto efektas (apibrėžtas kaip MTX koncentracijos padidėjimas mažiausiai 1 $\mu\text{mol/l}$ ir mažiausiai du kartus po maksimalios gliukarpidazės koncentracijos sumažėjimo) pasireiškė 19,4 % centrinėje laboratorijoje atliktos MTX HPLC populiacijos pacientų. Bendrai pusei pacientų, kuriems pasireiškė

rikošeto efektas, MTX koncentracija maksimaliai absoliučiai padidėjo nuo 1 iki 2 $\mu\text{mol/l}$ ir tik 1 pacientui padidėjo $>10 \mu\text{mol/l}$ (šio paciento organizme MTX koncentracija prieš pavartojant gliukarpidazės buvo 165,86 $\mu\text{mol/l}$, jam skirta 10,53 V/kg gliukarpidazės dozė). 4 pacientų, kuriems po pirmosios gliukarpidazės dozės pasireiškė rikošeto efektas ir kuriems skirta antroji gliukarpidazės dozė, MTX koncentracijos sumažėjimo mediana buvo 84 %, o 2 iš jų pasiekė KRS.

Iš 410 pacientų, buvusių jungtinėje inkstų vertinimo populiacijoje (pacientai, kuriems atliktas bent vienas inkstų funkcijos įvertinimas pavartojus gliukarpidazės), kuriems prieš pavartojant gliukarpidazės buvo nustatytas ≥ 2 laipsnio kreatinino serume (sCr) bendrojo toksiškumo kriterijus, 262 pacientams (63,9 %) šis kriterijus atsistatė iki 0 arba 1 laipsnio. Inkstų vertinimo populiacijoje vidutinė sCr koncentracija nuo momento prieš vartojant MTX iki pradinio momento prieš vartojant gliukarpidazę padidėjo 3,5 karto (nuo 0,79 mg/dl iki 2,79 mg/dl). Pavartojus gliukarpidazės, sCr didėjo toliau (vidutiniškai padidėjo 0,24 mg/dl per tris dienas), tada pradėjo mažėti. Vidutinė sCr vertė 22-ą dieną buvo 1,27 mg/dl. 258 pacientams, kuriems buvo galima apskaičiuoti dienas iki būklės atsistatymo, laiko iki būklės atsistatymo mediana buvo 12,5 dienos (ribos nuo 1 iki 213 dienų).

Vaikų populiacija

Jungtinėje gliukarpidazės klinikinio saugumo duomenų bazėje yra duomenys apie 232 pacientus iki 17 metų. Centrinėje laboratorijoje atliktos MTX HPLC populiacijoje 0 % (0 iš 1) pacientų nuo ≥ 28 dienų iki < 2 metų (kūdikių pogrupis), 31,3 % (5 iš 16) pacientų nuo ≥ 2 iki < 12 metų (vaikų pogrupis) ir 49,1 % (27 iš 55) pacientų nuo ≥ 12 iki < 18 metų pasiekė KRS. Visuose vaikų pogrupiuose MTX koncentracija sumažėjo per 15 minučių po gliukarpidazės pavartojimo, sumažėjimo mediana ≥ 95 %.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir dėl etinių priežasčių gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Gliukarpidazės, nesant MTX, farmakokinetika buvo tirta 8 sveikiems asmenims atlikus 50 vienetų/kg gliukarpidazės injekciją į veną per 5 minutes. Gliukarpidazės aktyvumo kraujo serume lygis buvo matuojamas atliekant fermentinį tyrimą, o bendra gliukarpidazės koncentracija kraujo serume – imunofermentinę analizę (IFA). Vidutinė didžiausia koncentracija kraujo serume (C_{max}) buvo 3,3 $\mu\text{g/ml}$, o vidutinis plotas po kreive ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) buvo 23,3 $\mu\text{g h/ml}$. Farmakokinetiniai parametrai, nustatyti iš bendros gliukarpidazės koncentracijos kraujo serume, buvo panašūs į nustatytus pagal gliukarpidazės aktyvumo kraujo serume lygį, išskyrus pusinės eliminacijos laiką, kaip aprašyta toliau.

Kliniškai reikšmingo gliukarpidazės kaupimosi po pakartotinės injekcijos per MTX ciklą nebuvo pastebėta.

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris (V_d) buvo 3,55 l.

Biotransformacija

Vaistinis preparatas yra fermentas, taigi – baltymas. Tokių vaistinių preparatų metabolizmas apima skaidymąsi iki smulkių peptidų ir atskirų aminorūgščių, taigi metabolizmo keliai paprastai yra suprantami. Todėl klasikinių biotransformacijos tyrimų nereikia ir jie nebuvo atlikti. Pagrindinio metabolito (DAMPR), susidarancio gliukarpidazei veikiant MTX, gebėjimas indukuoti ar slopinti CYP450 metabolizuojančius izofermentus buvo tiriamas *in vitro*. Nustatyta galima fermento indukcija su CYP1A2 ir CYP2C9. Nedidelės indukcijos galima tikėtis tik mažumai pacientų, kuriems nustatyta didžiausia DAMPR ekspozicija.

Eliminacija

Gliukarpidazės aktyvumo kraujo serume lygis sumažėjo per 5,6 valandos vidutinį pusinės eliminacijos laiką ($t_{1/2}$), o bendra gliukarpidazės koncentracija kraujo serume sumažėjo per vidutinį 9 valandų $t_{1/2}$. Vidutinis sisteminis klirensas (CL) buvo 7,5 ml/min.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Gliukarpidazės, nesant MTX, farmakokinetikos tyrimas su 4 tiriamaisiais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($CL_{cr} < 30$ ml/min.), parodė, kad vidutiniai farmakokinetikos parametrai buvo panašūs į nustatytus sveikiems asmenims.

Remiantis tuo, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gliukarpidazės dozės keisti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Formalaus amžiaus poveikio gliukarpidazės farmakokinetikai vertinimo neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendrai ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pasireiškė tokiu atveju, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo daug didesnė už maksimalią ekspoziciją žmogaus organizme, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Gliukarpidazės kancerogeninis, genotoksinis ir toksinis poveikis reprodukcijai netirti.

14 dienų šunų tyrimo metu nustatytas trombocitų skaičiaus sumažėjimas, o 278 ir 1389 vienetų/kg intraveninės žmogaus lygiavertės dozės buvo susijusios su didėjančiu sunkiu su doze susijusiu toksiškumu, kuris sukėlė mirtį arba lėmė priešlaikinę eutanaziją.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė

Trometamolis

Cinko acetatas dihidratas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima (žr. 6.6 skyrių).

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai: 5 metai

Esant 2 °C–8 °C temperatūrai vartojamas vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, Voraxaze reikia suvartoti iškart po paruošimo. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas, tačiau paprastai ilgiau kaip 24 val. 2 °C–8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent tirpalas būtų ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialiosios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3 ml 1 tipo stiklo flakonai (Ph. Eur.) su bromobutilo kamščiu ir standartiniu mėlynu nuplėšiamuoju gaubteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Kiekvienas flakonas ruošiamas su 1 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido tirpalo. Ruošti reikia prieš pat vartojimą (toliau neskieskite). Vaistinį preparatą reikia suleisti į veną boliuso būdu per 5 minutes.

Paruošus su 1 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kiekviename mililitre yra 1 000 vienetų gliukarpidazės. Tirpalui ištraukti iš flakonų reikia naudoti švirkštą, tinkantį nedideliam tūriui ištraukti. Ne visada pavyksta iš flakono ištraukti visą 1 ml, tačiau iš flakono ištraukus bent 0,90 ml, gaunamas pakankamas gliukarpidazės kiekis, kad pacientas gautų reikiamą dozę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1586/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 11 Sausio mėn 2022

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<p>Siekiant toliau apibūdinti gliukarpidazės, skirtos sumažinti toksiinę metotreksato koncentraciją kraujo plazmoje suaugusiems ir vaikams (28 dienų ir vyresniems), kurių organizme metotreksato šalinimas sulėtėjęs arba kuriems kyla toksinio metotreksato poveikio rizika, veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi pagal nustatytą protokolą atlikti tyrimą su pacientais iš gliukarpidazės pacientų registro, kurių metotreksato klirensas yra sutrikęs, ir pateikti jo rezultatus.</p>	<p>Kasmetiniai atnaujinimai turi būti pateikti metinio pakartotinio vertinimo metu.</p>

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Voraxaze 1 000 vienetų milteliai injekciniam tirpalui
gliukarpidazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 1 000 vienetų gliukarpidazės, pagamintos *Escherichia coli* ląstelėse, taikant rekombinantinę DNR technologiją.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: laktozės, trometamolio ir cinko acetato dihidrato

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekciniai milteliai
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Paruošti su 1 ml natrio chlorido 9 mg/ml injekcinio tirpalo prieš pat vartojimą (toliau neskiesti)

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1586/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

<Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.>

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Voraxaze 1 000 vienetų injekciniai milteliai
gliukarpidazė
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

paruošus: 1 000 vienetų viename mililitre

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Voraxaze 1 000 vienetų milteliai injekciniam tirpalui *gliukarpidazė*

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Voraxaze ir kam jis vartojamas
2. Kas Jums ar Jūsų vaikui žinotina prieš Jums skiriant Voraxaze
3. Kaip Voraxaze bus skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Voraxaze
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Voraxaze ir kam jis vartojamas

Veiklioji šio vaisto medžiaga yra gliukarpidazė – fermentas, kuris suskaido vaistą nuo vėžio metotreksatą.

Voraxaze vartojamas suaugusiems ir vyresniems nei 28 dienų vaikams, jei jiems metotreksatas skiriamas vėžiui gydyti, tačiau jų organizmas negali pakankamai greitai pašalinti metotreksato ir jiems gresia sunkus šalutinis poveikis. Vaistas suardo metotreksatą kraujyje, sumažindamas metotreksato kiekį ir taip padėdamas kontroliuoti šalutinį poveikį ir sustabdyti jo sunkėjimą. Jis veikia labai greitai ir per 15 minučių gali sumažinti metotreksato kiekį kraujyje daugiau nei 90 %. Vaistas nepatenka į ląsteles, todėl netrukdo metotreksatui, jau patekusiam į vėžines ląsteles, gydyti vėžį.

2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui skiriant Voraxaze

Voraxaze vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija gliukarpidazei arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums suleidžiant Voraxaze.

Šis vaistas Jums bus paskirtas iškart, kai tik gydytojas nuspręs, kad jis Jums reikalingas, kad išvengtumėte sunkaus metotreksato šalutinio poveikio.

Vien tik šiuo vaistu negalima užkirsti kelio visiems didelių metotreksato dozių šalutinio poveikio reiškiniams ar jų sustabdyti, be to, prireikus Jums bus skiriami kiti vaistai ir palaikomasis gydymas.

Svarbu, kad Jūsų gydytojas žinotų, kiek metotreksato yra Jūsų kraujyje ir kaip gerai veikia Jūsų inkstai. Šie rodikliai bus patikrinti prieš gydymą šiuo vaistu ir po jo.

Vaikams ir paaugliams

Šį vaistą galima skirti vaikams nuo 28 dienų. Šio vaisto saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 28 dienų vaikams nenustatyti.

Kiti vaistai ir Voraxaze

Šis vaistas gali paveikti folino rūgšties kiekį organizme. Tai kitas vaistas, kurį gali skirti gydytojas, kad sumažintų toksinį metotreksato poveikį. Atsargumo sumetimais gydytojas pakoreguos folino rūgšties ir Voraxaze dozių vartojimo laiką, kad tarp šių dviejų vaistų vartojimo būtų mažiausiai 2 valandų tarpas. Gydytojas vėl pradės skirti folino rūgštį ne anksčiau kaip praėjus 2 valandoms po gliukarpidazės suleidimo.

Klinikinių tyrimų metu jokios kitos šio ir kitų vaistų sąveikos nenustatyta.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį arba planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju.

Kadangi šis vaistas skiriamas tik žmonėms, kurie jau vartoja metotreksatą, kuris, kaip žinoma, sukelia žalingą poveikį besivystančiam kūdikiui, tyrimų, skirtų nustatyti, ar vien šis vaistas gali sukelti žalingą poveikį besivystančiam kūdikiui nėštumo metu ir ar jis išsiskiria į motinos pieną, neatlikta.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

3. Kaip šis vaistas bus skiriamas

Šis vaistas suleidžiamas į veną per 5 minutes. Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, atsižvelgdamas į Jūsų svorį. Rekomenduojama dozė yra 50 vienetų kilogramui kūno svorio.

Kadangi vaistas skiriamas prižiūrint gydytojui, mažai tikėtina, kad Jums bus suleista per daug. Jei manote, kad Jums buvo suleista per didelė dozė, pasitarkite su gydytoju ar slaugytoju.

Po gydymo šiuo vaistu bus stebima, ar pasikeitė metotreksato kiekis Jūsų kraujyje.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba medicinos darbuotojui, jei pasireiškia bet kuris iš šių reiškinių:

- gerklės patinimas, spaudimas krūtinėje, pasunkėjęs kvėpavimas;
- plaštakų, pėdų, veido, lūpų ar burnos patinimas;
- išbėrimas, su veido paraudimu ir patinimo arba be jų;
- drebulys ar šaltkrėtis be karščiavimo.

Jei patiriate kokių nors iš aukščiau išvardytų simptomų, Jums gali būti sunki alerginė reakcija ir Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos. Šie šalutinio poveikio reiškiniai (alerginės reakcijos) yra labai reti, o jei jie pasitaiko, tai dažniausiai įvyksta gydymo dieną.

Kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui ar kuriam nors medicinos darbuotojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, kurie irgi yra reti, bet buvo nustatyti gydant šiuo vaistu:

- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- odos dilgčiojimas ar bėdymas;
- odos deginimo pojūtis.

Jei Jums pasireiškia bet koks kitas šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, praneškite gydytojui arba kuriam nors medicinos darbuotojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (žr. toliau pateikiamą informaciją). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Voraxaze

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šis vaistas Jums bus skiriamas prižiūrint medikams. Jis laikomas 2 °C–8 °C temperatūroje ir jo negalima laikyti šaldiklyje.

Tinkamumo laikas: šis vaistas nebus skiriamas pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant flakono ir išorinės dėžutės. Prieš išduodamas vaistininkas tai patikrins.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Voraxaze sudėtis

Veiklioji medžiaga yra gliukarpidazė.

Voraxaze sudėtyje laktozės, trometamolio ir cinko acetato dihidrato

Voraxaze išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas su baltos arba balkšvos spalvos liofilizuotais milteliais, kuris turi būti paruoštas su 1 ml sterilus 0,9 % natrio chlorido tirpalo (nepridedama).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojo pavadinimas ir adresas

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Prancūzija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros interneto svetainėje <http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kiekvienas Voraxaze flakonas ruošiamas su 1 ml sterilus 0,9 % natrio chlorido tirpalo. Ruošti reikia prieš pat vartojimą (toliau neskieskite). Vaistinį preparatą reikia suleisti į veną boliuso būdu per 5 minutes.

Paruošus su 1 ml sterilaus 0,9 % natrio chlorido tirpalo, kiekviename mililitre yra 1 000 vienetų gliukarpidazės. Tirpalui ištraukti iš flakonų reikia naudoti švirkštą, tinkantį nedideliam tūriui ištraukti. Ne visada pavyksta iš flakono ištraukti visą 1 ml, tačiau iš flakono ištraukus bent 0,90 ml, gaunamas pakankamas gliukarpidazės kiekis, kad pacientas gautų reikiamą dozę.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

IV PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS
SĄLYGOMIS**

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.