I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voraxaze 1000 vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Pēc izšķīdināšanas 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma katrs flakons satur 1000 nominālvienības glikarpidāzes (*glucarpidase*)*.

*Iegūta *Escherichia coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Balts līdz gandrīz balts pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Voraxaze ir paredzēta, lai samazinātu toksisku metotreksāta koncentrāciju plazmā pieaugušajiem un bērniem (vecumā no 28 dienām) ar aizkavētu metotreksāta eliminmāciju vai metotreksāta toksicitātes risku.

4.2. Devas un lietošanas veids

Glikarpidāze ir paredzēta lietošanai mediķu uzraudzībā.

Lai ņemtu vērā visas metotreksāta (MTX) devas un infūziju ilgumu, kas ievadīti pacientam, nosakot, kad pacientam jāievada glikarpidāze, ir ieteicams izmantot vietējos ārstēšanas protokolus un vadlīnijas, ja pieejami.

Ieteikumus par glikarpidāzes izmantošanu ir jāapsver, ja MTX līmenis plazmā ir augstāks par 2 standartnovirzēm no sagaidāmās MTX ekskrēcijas līknes vidējā rādītāja. Glikarpidāze ir jāievada optimāli 60 stundu laikā pēc lielu devu MTX infūzijas sākuma, jo dzīvībai bīstamā toksicitāte pēc šī laika var būt nenovēršama. Tomēr klīniskie dati liecina, ka glikarpidāzes efektivitāte turpinās arī pēc šī laika.

Ieteikumi par glikarpidāzes izmantošanu ir sīkāk norādīti turpmāk.

MTX deva	**≤ 1 g/m²**	**1-8 g/m²**	**8-12 g/m²**
Infūzijas ilgums	36-42 stundu laikā	24 stundu laikā	≤ 6 stundu laikā
Stundas pēc MTX infūzijas uzsākšanas	MTX koncentrācijas plazmā robežvērtība (µM)		
24 stundas	-	-*	≥ 50
36 stundas	-	≥ 30	≥ 30
42 stundas	-	≥ 10	≥ 10
48 stundas	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*uzsākt atbalstošu aprūpi, ja ≥ 120 μM.

Kā papildu ieteikumus pacientiem, kuri saņem MTX īslaicīgu infūziju veidā, glikarpidāzes ievadīšanu var apsvērt, kā sīkāk norādīts turpmāk.

MTX deva:	**3-3,5 g/m^2**	**5 g/m^2**
Stundas pēc MTX infūzijas uzsākšanas	MTX koncentrācijas plazmā robežvērtība (μM)	
24 stundas	≥ 20	-
36 stundas	-	≥ 10
48 stundas	≥ 5	≥ 6

Devas

Ieteicamā deva ir viena 50 vienību uz kilogramu (kg) deva intravenozas (i.v.) bolus injekcijas veidā, ko ievada 5 minūšu laikā.
Tiklīdz noteikta aizkavētas MTX eliminācijas vai MTX toksicitātes riska diagnoze, glikarpidāze ir jāievada nekavējoties; pacientiem ar aizkavētu MTX eliminmāciju optimāls ievadīšanas laika periods ir 48–60 stundu laikā no lielas MTX devas infūzijas sākuma. Folīnskābe, pazīstama arī kā leikovorīns, ir konkurējošs glikarpidāzes substrāts, kas var konkurēt MTX saistīšanās vietās (skatīt arī 4.5. apakšpunktu). Tādēļ nav ieteicams ievadīt folīnskābi 2 stundu laikā pirms vai pēc glikarpidāzes ievadīšanas, lai samazinātu jebkādu iespējamo mijiedarbību.
Intracelulārais MTX turpinās inhibēt folāta samazināšanu līdz tā aktīvai formai pēc glikarpidāzes ievadīšanas, tādējādi folīnskābe būs nepieciešama ne agrāk kā 2 stundas pēc glikarpidāzes ievadīšanas, lai atjaunotu bioloģiski aktīvo folātu intracelulāro avotu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas
Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Glikarpidāzes farmakokinētikas pētījumā bez MTX 4 pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min) vidējie farmakokinētikas rādītāji bija līdzīgi tiem, ko novēroja veseliem cilvēkiem.

Pamatojoties uz šo, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem glikarpidāze devas pielāgošana nav ieteicama.

Pediatriskā populācija
Pediatriskiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Lietošanas veids

Pirms lietošanas izšķīdināt katru Voraxaze 1000 vienību flakonu 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīdumā. Izšķīdināšanai jānotiek tieši pirms lietošanas (neatšķaidīt tālāk). Tas ir jāievada intravenozi bolus injekcijas veidā 5 minūšu laikā.
Pēc izšķīdināšanas 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma katrs 1 ml satur 1000 vienības glikarpidāzes.
Lai paņemtu šķīdumu no flakona, ir jāizmanto maza tilpuma paņemšanai piemērota šļirce. Vienmēr nav iespējams paņemt 1 ml no flakona, bet vismaz 0,90 ml paņemšana no flakona nodrošinās pietiekamu glikarpidāzes daudzumu devas ievadīšanai.
Pirms un pēc ievadīšanas izskalojiet intravenozo sistēmu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pediatriskā populācija

Oficiāli pētījumi, lai novērtētu vecuma ietekmi uz glikarpidāzes farmakokinētiku, nav veikti.

Dati par bērniem vecumā līdz 28 dienām nav pieejami.

Svarīgi ir noteikt sākotnējā stāvokļa MTX koncentrāciju plazmā un nieru darbību, kā arī turpināt kontrolēt šos rādītājus visu lielu devu MTX terapijas laiku, kā aprakstīts turpmāk.

MTX koncentrācijas noteikšanai pēc glikarpidāzes ievadīšanas ir ieteicama augstas izšķirtspējas hromatogrāfijas (*high performance chromatography* – HPLC) metode. 4-deoksi-4-amino-N^{10}-metilpteroskābes (DAMPA), neaktīva MTX metabolīta dēļ, kas veidojas pēc glikarpidāzes ievadīšanas un traucē MTX koncentrācijas noteikšanu, pašreizējie imūntesti nav uzticami paraugu paņemšanai pēc glikarpidāzes ievadīšanas. Šo traucējumu dēļ MTX koncentrācija tiek novērtēta kā pārāk augsta. DAMPA traucējumu ietekme laika gaitā samazinās, jo DAMPA tiek eliminēta.

DAMPA koncentrācija pacientiem, kuri ārstēti ar glikarpidāzi, pazeminās ar vidējo eliminācijas pusperiodu 8,6 stundas. Lielākajai daļai pacientu DAMPA koncentrācija pazeminās zem 1 µmol/l 48 stundu laikā pēc glikarpidāzes ievadīšanas. Klīniskajos pētījumos DAMPA koncentrāciju virs 1 µmol/l novēroja ilgāk par 3 dienām nelielai pacientu daļai (≤3%).

Daudz specifiskāka HPLC testa trūkuma dēļ folīnskābes devu, ko lieto 48 stundu periodā pēc glikarpidāzes, ir ieteicams pamatot ar MTX koncentrāciju paraugā, kas paņemts pirms glikarpidāzes ievadīšanas. 48 stundu laikā pēc glikarpidāzes ievadīšanas ar imūntestu noteiktās MTX koncentrācijas nav ticamas, lai kontrolētu rikošetu, un jāapsver apstiprinoši HPLC dati.

Pēc 48 stundām pēc glikarpidāzes ievadīšanas imūntesta rezultāti ir ticami lielākai daļai pacientu, un tos var izmantot folīnskābes devas pielāgošanai un rikošeta kontrolei. Klīniskajos pētījumos ~9% pacientu ar MTX koncentrāciju sākotnējā stāvoklī ≥ 50µmol/l bija DAMPA līmeņi, kas saglabājās virs 1 µmol/l ilgāk par 4 dienām.

MTX koncentrācijas plazmā regulāra kontrole jāturpina saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Glikarpidāze neatceļ iepriekš esošu nieru bojājumu vai nieru mazspēju, kas rodas kā MTX lietošanas sekas, bet tā vietā izvada MTX, lai samazinātu turpmākas nieru toksicitātes pastiprināšanās risku. Līdz ar to citi uzturošas aprūpes pasākumi, tai skaitā hidratācija un urīna sārminināšana jāsāk MTX ievadīšanas sākumā un jāturpina saskaņā ar vietējām ārstēšanas vadlīnijām.

Pēc glikarpidāzes ievadīšanas ir iespējamas alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Glikarpidāze var pazemināt folīnskābes koncentrāciju, kas var samazināt folīnskābes glābējterapijas iedarbību, ja vien tā nav ievadīta ieteicamajās devās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Glikarpidāze var arī pazemināt citu folāta analogu vai folāta analogu metabolo inhibitoru koncentrāciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par glikarpidāzes lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Glikarpidāzi lieto kombinācijā ar MTX, kas ir kontrindicēts grūtniecības laikā. Tā kā MTX, genotoksiska un teratogēnā līdzekļa, lietošana ir priekšnoteikums glikarpidāzes lietošanai, šīs zāles nerada papildu risku pacientiem, kuri jau saņem MTX. Reproduktīvie glikarpidāzes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Nav zināms, vai glikarpidāze izraisa kaitīgu ietekmi grūtniecības laikā un/vai uz augli/jaundzimušo, un vai tā var ietekmēt reproduktīvo spēju. Glikarpidāzi drīkst lietot grūtniecības laikā tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai glikarpidāze vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar glikarpidāzi, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par glikarpidāzes ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami vai ir ierobežoti. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Nav zināms, vai glikarpidāze ietekmē fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Glikarpidāze neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās saistītās nevēlamās blakusparādības bija dedzinoša sajūta (<1%), galvassāpes (<1%), parestēzija (2%), pietvīkums (2%), karstuma sajūta (<1%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas apvienoto klīnisko pētījumu datu kombinācijā (489 pacientiem), un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 un < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10000). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Glikarpidāzei ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamas blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Paaugstināta jutība
	Ļoti reti	Anafilaktiska reakcija
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Dedzinoša sajūta, galvassāpes, parestēzija
	Reti	Hipoestēzija, miegainība, trīce
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Pietvīkums
	Reti	Hipotensija

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Reti	Izsvīdums pleirā, sasprindzinājums rīklē
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Reti	Sāpes vēdera augšdaļā, caureja, slikta dūša, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Reti	Nieze, izsitumi
	Ļoti reti	Zāļu izraisīti izsitumi, ādas reakcijas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Kristālūrija*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Karstuma sajūta
	Reti	Drudzis, rikošeta efekts
	Ļoti reti	Reakcija infūzijas vietā

*Kristālūrija ir vēlamais termins; nevēlamā blakusparādība attiecas uz DAMPA kristālūriju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts
Tāpat kā lietojot jebkādus intravenozus olbaltumvielu līdzekļus, iespējamas ar infūziju saistītas reakcijas vai paaugstinātas jutības reakcijas.
Ieteicams kontrolēt pacientus, vai nerodas anafilakses un akūtas alerģiskas reakcijas pazīmes un simptomi. Ievadot glikarpidāzi, jābūt uzreiz pieejamam medicīniskam atbalstam.
Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu lietošanas gadījumā pastāv imūngenitātes iespējamība. 205 pacientiem, kuri saņēma vienu (n=176), 2 (n=27) vai 3 (n=2) glikarpidāzes devas, novērtēja antivielas pret glikarpidāzi. Četrdesmit trijiem no šiem 205 pacientiem (21%) atklāja antivielas pret glikarpidāzi pēc ievadīšanas, no kuriem 32 saņēma 1 devu un 11 saņēma 2 vai 3 glikarpidāzes devas. Antivielu titrus noteica, izmantojot cietfāzes enzīmu imunosorbences testu (ELISA) antivielām pret glikarpidāzi. Neitralizējošās antivielas atklāja 22 pacientiem no 43, kuriem bija pozitīvi saistošo antivielu pret glikarpidāzi testi.

Pediatriskā populācija

Ar glikarpidāzi saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība pediatriskiem un pieaugušajiem pacientiem neatšķīrās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Drošuma profils deviņiem pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma Voraxaze lielākās devas (viena deva diapazonā 90,9 – 188,7 V/kg un/vai kumulatīvā deva diapazonā 150,0 – 201,8 V/kg), bija līdzīgs drošuma profilam visiem pacientiem.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pārtraukt glikarpidāzes lietošanu, pacienti ir jānovēro un jānodrošina atbilstoša atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: detoksikācijas līdzekļi pretvēža terapijai, ATĶ kods: V03AF09.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Glikarpidāze ir rekombinants baktēriju enzīms, kas hidrolizē folīnkābes karboksilterminālā glutamāta atlikumu un strukturāli līdzīgas molekulas, piemēram, MTX. Glikarpidāze pārvērš MTX neaktīvos metabolītos – DAMPA un glutamātā. Tā kā DAMPA un glutamātu metabolizē aknas, glikarpidāze nodrošina alternatīvu MTX eliminācijas ceļu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem lielu devu MTX terapijas laikā.
Tā kā glikarpidāzes molekulas ir liela izmēra, tā nešķērso šūnu membrānu un tādēļ nedarbojas pretēji lielu devu MTX pretvēža iedarbībai.

Klīniskā efektivitāte

Glikarpidāzes efektivitāti novērtēja četros atklātos, daudzcentru, līdzcietīgas zāļu lietošanas, vienas grupas pētījumos pacientiem ar aizkavētu MTX eliminmāciju nieru darbības traucējumu dēļ. Mērķa kritērijs klīniskajos pētījumos bija MTX koncentrācijas klīniski nozīmīga pazemināšanās (*clinically important reduction* – CIR), un tas pamatojās uz centrāliem MTX HPLC datiem. Tika uzskatīts, ka pacients sasniedzis CIR, ja visas centrālās MTZ HPLC koncentrācijas plazmā pēc glikarpidāzes pirmās devas bija ≤1 µmol/l.

Pētījumā 001 drošuma populācijā bija 44 vīrieši un sievietes (vecuma mediāna 53,0; diapazons 10 – 78 gadi), saņemtās devas mediāna bija 50 V/kg (diapazons no 9,80 līdz 58,14 V/kg). No 28 pacientiem ar centrālās HPLC datiem 85,7% (95% TI: no 68,5% līdz 94,3%) sasniedza CIR.

Pētījumā 002 drošuma populācijā bija 214 vīrieši un sievietes (vecuma mediāna 17,0; diapazons 0 – 82 gadi), saņemtās devas mediāna bija 49,23 V/kg (diapazons no 10,87 līdz 63,73 V/kg). No 84 pacientiem ar centrālas HPLC datiem 54,8% (95% TI: no 44,2% līdz 65,0%) sasniedza CIR.

Pētījumā 003 drošuma populācijā bija 69 vīrieši un sievietes (vecuma mediāna 15,0; diapazons 0 – 71 gadi), saņemtās devas mediāna bija 50 V/kg (diapazons no 16,64 līdz 100 V/kg). No 30 pacientiem ar centrālas HPLC datiem 66,7% (95% TI: no 48,8% līdz 80,8%) sasniedza CIR.

Pētījumā 006 drošuma populācijā bija 149 vīrieši un sievietes (vecuma mediāna 18,0; diapazons 10 – 78 gadi), saņemtās devas mediāna bija 48,73 V/kg (diapazons no 17,86 līdz 98,04 V/kg). No 27 pacientiem ar centrālas HPLC datiem 51,9% (95% TI: no 34,0% līdz 69,3%) sasniedza CIR.

Kopā 169 pacienti bija iekļauti apvienotajā centrālās MTX HPLC populācijā, un saņemtās sākotnējās devas mediāna bija 50 V/kg (diapazons no 11 līdz 60 V/kg). CIR sasniedza 61,5% (95% TI: no 54,0% līdz 68,5%) pacientu centrālās MTX HPLC populācijā un tā saglabājās līdz 8 dienām. MTX koncentrācijas samazināšanās mediāna > 98% tika sasniegta 15 minūtes pēc glikarpidāzes ievadīšanas.

Rikošets (definēts kā MTX koncentrācijas paaugstināšanās par vismaz 1 µmol/l un vismaz divas reizes pēc glikarpidāzes zemākā līmeņa sasniegšanas) radās 19,4% pacientu centrālās MTX HPLC populācijā. Kopumā pusei no pacientiem ar rikošetu maksimālā absolūtā MTX koncentrācijas paaugstinājās no 1 līdz 2 µmol/l, un tikai 1 pacientam tā paaugstinājās >10 µmol/l (šim pacientam MTX koncentrācija pirms glikarpidāzes bija 165,86 µmol/l, un viņš saņēma glikarpidāzes devu 10,53 V/kg). No 4 pacientiem, kuriem bija rikošets pēc glikarpidāzes pirmās devas un kuri saņēma glikarpidāzes otro devu, MTX koncentrācijas samazināšanās mediāna bija 84% un 2 pacienti sasniedza CIR.

No 410 pacientiem apvienotajā nieru darbības izvērtējamā populācijā (pacienti, kuriem bija vismaz viens nieru darbības novērtējums pēc glikarpidāzes), kuriem attīstījās seruma kreatinīna (sCr) ≥2. pakāpes vispārējā toksicitāte sākotnējā stāvoklī pirms glikarpidāzes, 262 (63,9%) atveseļojās līdz 0. vai 1. pakāpei. Nieru darbības izvērtējamā populācijā sCR vidējā koncentrācija no pirms MTX lietošanas līdz pirms glikarpidāzes lietošanas sākotnējam stāvoklim paaugstinājās 3,5 reizes (no 0,79 mg/dl līdz 2,79 mg/dl). Pēc glikarpidāzes ievadīšanas sCr turpināja paaugstināties (vidējā paaugstināšanās trīs dienu laikā bija 0,24 mg/dl), pēc tam sāka pazemināties. Vidējā sCr vērtība

22. dienā bija 1,27 mg/dl. 258 pacientiem, kuriem varēja aprēķināt dienas līdz atlabšanai, vidējais laiks līdz atlabšanai bija 12,5 dienas (diapazons 1–213 dienas).

Pediatriskā populācija

Glikarpidāzes apvienotā klīniskā drošuma datubāze ietvēra datus par 232 pacientiem vecumā līdz 17 gadiem. Centrālās MTX HPLC populācijā 0% (0/1) pacientu vecumā no ≥28 dienām līdz <2 gadiem (zīdaiņu apakšgrupa), 31,3% (5/16) pacientu vecumā no ≥2 līdz <12 gadiem (bērnu apakšgrupa) un 49,1% 27/55 pacientu vecumā no ≥12 līdz <18 gadiem sasniedza CIR. MTX koncentrācijas samazināšanās mediāna > 95% tika sasniegta 15 minūtes pēc glikarpidāzes ievadīšanas visās pediatriskajās apakšgrupās.
Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Glikarpidāzes farmakokinētika bez MTX tika pētīta 8 veselām personām pēc 50 vienību/kg glikarpidāzes ievadīšanas intravenozas injekcijas veidā 5 minūšu laikā. Glikarpidāzes aktivitātes līmeņus serumā mērīja ar enzimātisku testu un kopējo glikarpidāzes koncentrāciju serumā mērija ar enzīmu imunosorbences testu (ELISA). Vidējā maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) bija 3,3 µg/ml, un vidējais laukums zem līknes ($AUC_{0\text{-}INF}$) bija 23,3 µg·h/ml. No kopējās glikarpidāzes koncentrāciju serumā atvasinātie farmakokinētikas rādītāji bija līdzīgi tiem, ko izraisīja glikarpidāzes aktivitātes līmeņi serumā, izņemot eliminācijas pusperiodu, kā aprakstīts turpmāk.

Klīniski nozīmīgu glikarpidāzes uzkrāšanos pēc atkārtotām injekcijām MTX ciklu laikā nenovēroja.

Izkliede

Izkliedes vidējais tilpums (V_d) bija 3,55 l.

Biotransformācija

Zālēs ir enzīms un līdz ar to arī olbaltumviela. Šādu zāļu metabolisms ir saistīts ar sadalīšanos mazos peptīdos un atsevišķās aminoskābēs, tādēļ metabolisma ceļš kopumā ir skaidrs. Tādēļ klasiskie biotransformācijas pētījumi nav nepieciešami un netika veikti.
Galvenā metabolīta spēja, ko rada glikarpidāzes iedarbība uz MTX (DAMPA), inducēt vai inhibēt CYP450 metabolizējošos izoenzīmus tika pētīta *in vitro*, kur atklāja iespējamu enzīmu indukciju ar CYP1A2 un CYP2C9. Neliela indukcija sagaidāma tikai nelielai pacientu daļai, kuriem ir vislielākā DAMPA iedarbība.

Eliminācija

Glikarpidāzes aktivitātes līmeņi serumā samazinājās ar vidējo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$) 5,6 stundas, un kopējās glikarpidāzes koncentrācija serumā pazeminājās ar vidējo $t_{1/2}$ 9 stundas. Vidējais sistēmiskais klīrenss (CL) bija 7,5 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem
Glikarpidāzes farmakokinētikas pētījumā bez MTX 4 pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr <30 ml/min) vidējie farmakokinētikas rādītāji bija līdzīgi tiem, ko novēroja veseliem cilvēkiem.

Pamatojoties uz šo, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem glikarpidāze devas pielāgošana nav ieteicama.

Pediatriskā populācija
Oficiāli pētījumi, lai novērtētu vecuma ietekmi uz glikarpidāzes farmakokinētiku, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Kopumā neklīniskajos pētījumos iedarbību novēroja tādas iedarbības gadījumā, kas tika uzskatīta par pietiekamu, pārsniedzot maksimālo iedarbību cilvēkam, kas liecina par nelielu nozīmi klīniskajā izmantošanā.

Glikarpidāzes kancerogēnais, genotoksiskais un reproduktīvās toksicitātes potenciāls nav pētīts.
Par samazinātu trombocītu skaitu ziņoja 14 dienu pētījumā ar suņiem, un intravenozas devas, kas līdzvērtīgas 278 un 1389 vienības/kg devām cilvēkiem, bija saistītas ar pastiprinātu ar devu saistītu toksicitāti, kas izraisīja nāvi vai priekšlaicīgu eitanāziju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktoze
Trometamols
Cinka acetāta dihidrāts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 5 gadi

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc izšķīdināšanas ir pierādīta 24 stundas 2-8ºC temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa Voraxaze jālieto uzreiz pēc izšķīdināšanas. Ja tās netiek izlietotas uzreiz, par uzglabāšanas laiku lietošanas laikā un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām no 2 līdz 8 °C temperatūrā, ja sagatavošana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C -8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3 ml 1 klases stikla flakoni (Ph. Eur.) ar brombutila aizbāzni un standarta zilu noņemamu aizdari.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katru flakonu jāizšķīdina 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma. Izšķīdināšanai jānotiek tieši pirms lietošanas (neatšķaidiet tālāk). Tas ir jāievada intravenozi bolus injekcijas veidā 5 minūšu laikā.

Pēc izšķīdināšanas 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma katrs 1 ml satur 1000 vienības glikarpidāzes. Lai paņemtu šķīdumu no flakona, ir jāizmanto maza tilpuma paņemšanai piemērota šļirce. Vienmēr nav iespējams paņemt 1 ml no flakona, bet vismaz 0,90 ml paņemšana no flakona nodrošinās pietiekamu glikarpidāzes daudzumu devas ievadīšanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1586/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. 11. Janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Lielbritānija (Ziemeļīrija)

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Lai sīkāk raksturotu glikarpidāzes, kas paredzēta, lai samazinātu toksisku metotreksāta koncentrāciju plazmā pieaugušajiem un bērniem (vecumā no 28 dienām) ar aizkavētu metotreksāta eliminmāciju vai metotreksāta toksicitātes risku, efektivitāti un drošumu, RAĪ jāveic un jāiesniedz glikarpidāzes pacientu reģistra pētījuma, kas jāveic saskaņā ar apstiprināto protokolu pacientiem ar metotreksāta klīrensa traucējumiem, rezultāti.	Ikgadējie atjauninājumi jāiesniedz ikgadējās pārvērtēšanas laikā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Voraxaze 1000 vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
glucarpidase

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 1000 vienības glikarpidāzes, kas iegūta *Escherichia coli* šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi, trometamolu un cinka acetāta dihidrātu

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Izšķīdiniet 1 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml šķīduma injekcijām tieši pirms lietošanas (neatšķaidiet tālāk).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SERB SAS, 32 rue de Monceau, 75008 Paris, Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1586/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

< Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.>

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Voraxaze 1000 vienības pulveris injekcijām
glucarpidase
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Pēc izšķīdināšanas: 1000 vienības 1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Voraxaze 1000 vienības pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
glucarpidase

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Voraxaze un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Voraxaze lietošanas
3. Kā lietot Voraxaze
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Voraxaze
6. Iepakojums saturs un cita informācija

1. Kas ir Voraxaze un kādam nolūkam to lieto

Šo zāļu aktīvā viela ir glikarpidāze, enzīms, kas sašķeļ pretvēža zāles metotreksātu.

Voraxaze lieto pieaugušajiem un bērniem no 28 dienu vecuma, ja viņi saņem metotreksātu vēža ārstēšanai, bet viņu organisms nespēj pietiekami ātri atbrīvoties no metotreksāta, un viņiem ir smagu blakusparādību risks. Zāles sašķel metotreksātu asinsritē, pazeminot metotreksāta līmeni un tā palīdzot kontrolēt blakusparādības un apturēt to pastiprināšanos. Tās darbojas ļoti ātri un var samazināt metotreksāta daudzumu asinsritē par vairāk nekā 90% 15 minūtēs. Zāles neiekļūst šūnās, tāpēc neliedz metotreksātam, kas jau ir iekļuvis vēža šūnās, darboties, lai ārstētu vēzi.

2. Kas Jums jāzina pirms Voraxaze lietošanas

Nelietojiet Voraxaze šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret glikarpidāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Voraxaze lietošanas konsultējieties ar ārstu.
Jūs saņemsiet zāles tiklīdz tas ir iespējams, pēc tam, kad ārsts izlems, ka Jums tās ir nepieciešamas, lai novērstu nopietnas metotreksāta blakusparādības.

Vienas pašas šīs zāles nevar novērst vai apturēt visas lielu devu metotreksāta blakusparādības, un Jūs saņemsiet citu nepieciešamo ārstēšanu un atbalstošo aprūpi.

Svarīgi, lai Jūsu ārsts zinātu, cik daudz metotreksāta ir Jūsu asinīs un cik labi darbojas Jūsu nieres. Jums tiks veiktas analīzes, lai to pārbaudītu pirms un pēc ārstēšanas ar šīm zālēm.

Bērni un pusaudži
Šīs zāles var lietot bērniem no 28 dienu vecuma. Šo zāļu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 28 dienām, nav pierādīti.

Citas zāles un Voraxaze

Šīs zāles var ietekmēt folīnskābes daudzumu Jūsu organismā; citas zāles, ko ārsts var Jums nozīmēt, lai samazinātu metotreksāta toksicitāti. Piesardzības nolūkā ārsts pielāgos Jūsu folīnskābes un Voraxaze devas, lai nodrošinātu vismaz 2 stundu starplaiku starp divu zāļu lietošanu. Ārsts atsāks folīnskābes ievadīšanu ne agrāk kā 2 stundas pēc glikarpidāzes ievadīšanas.

Klīniskajos pētījumos nav ziņots par šo un citu zāļu mijiedarbību.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Tā kā šīs zāles lieto tikai cilvēkiem, kuri jau saņēmuši metotreksātu, kas, kā zināms, izraisa kaitīgu ietekmi uz bērnu tā attīstības laikā, pētījumi, lai noteiktu, vai šīs zāles vienas pašas var izraisīt kaitīgu ietekmi uz bērnu grūtniecības laikā un vai tās izdalās krūts pienā, nav veikti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot šīs zāles

Šīs zāles ievada injekcijas veidā vēnā 5 minūšu laikā. Ārsts noteiks Jums nepieciešamo devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu. Ieteicamā deva ir 50 vienības uz kilogramu ķermeņa masas.

Tā kā zāles tiek lietotas mediķu uzraudzībā, maz ticams, ka Jūs saņemsiet pārāk daudz zāļu. Ja Jūs domājat, ka esat saņēmis vairāk zāļu nekā vajadzētu, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pēc ārstēšanas ar šīm zālēm Jums kontrolēs metotreksāta daudzuma izmaiņas asinīs.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai kādam no medicīniskā personāla, ja Jums ir jebkāds no šādiem simptomiem:

- rīkles pietūkums, sasprindzinājums krūškurvī, apgrūtināta elpošana;
- plaukstu, pēdu, sejas, lūpu vai mutes pietūkums;
- izsitumi ar pietvīkumu un sejas pietūkumu vai bez tā;
- drebuļi vai trīce bez drudža.

Ja Jums ir jebkāds no iepriekš uzskaitītajiem simptomiem, Jums var būt smaga alerģiska reakcija un var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība. Šīs blakusparādības (alerģiskas reakcijas) ir ļoti retas un, ja tās rodas, tad parasti ārstēšanas dienā.

Jums pēc iespējas ātrāk jāpastāsta ārstam vai kādam no medicīniskā personāla, ja Jums ir jebkāda no šādām blakusparādībām, kas arī ir retas, bet ir ziņotas ārstēšanas laikā ar šīm zālēm:

- drudzis;
- galvassāpes;
- tirpšanas vai durstīšanas sajūta ādā (“notirpums”);
- dedzinoša sajūta ādā.

Ja Jums ir jebkādas citas blakusparādības, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, informējiet ārstu vai kādu no medicīniska personāla.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši

(sīkāku informāciju skatīt turpmāk). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Voraxaze

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Der. līdz" un flakona pēc "EXP:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Jūs saņemsiet šīs zāles mediķu uzraudzībā. Tās tiek uzglabātas 2 – 8°C temperatūrā un tās nedrīkst uzglabāt saldētavā.

Izlietot līdz: nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un ārējās kastītes pēc EXP un Der. līdz. Farmaceits to pārbaudīs pirms izsniegšanas.

6. Iepakojums saturs un cita informācija

Ko Voraxaze satur

Aktīvā viela ir glikarpidāze.

Voraxaze satur laktozi, trometamolu un cinka acetāta dihidrātu.

Voraxaze ārējais izskats un iepakojums

Katrs iepakojums satur vienu flakonu ar baltu līdz gandrīz baltu liofilizētu pulveri, kas jāizšķīdina 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma (nav iekļauts).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieka nosaukums un adrese

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu/.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.
Katru Voraxaze flakonu jāizšķīdina 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma. Izšķīdināšanai jānotiek tieši pirms lietošanas (neatšķaidiet tālāk). Tas ir jāievada intravenozi bolus injekcijas veidā 5 minūšu laikā.

Pēc izšķīdināšanas 1 ml sterila 0,9% nātrija hlorīda šķīduma katrs 1 ml satur 1000 vienības glikarpidāzes. Lai paņemtu šķīdumu no flakona, ir jāizmanto maza tilpuma paņemšanai piemērota šļirce. Vienmēr nav iespējams paņemt 1 ml no flakona, bet vismaz 0,90 ml paņemšana no flakona nodrošinās pietiekamu glikarpidāzes daudzumu devas ievadīšanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR REĢISTRĀCIJU IZŅĒMUMA KĀRTĀ

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.