

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voraxaze zawierający 1000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu, każda fiolka zawiera nominalnie 1000 jednostek glukarpidazy*.

* Wytwarzana w komórkach *Escherichia coli* z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Biały lub prawie biały proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Voraxaze jest wskazany w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Glukarpidaza jest przeznaczona do stosowania pod nadzorem lekarza.

W celu uwzględnienia wszystkich dawek metotreksatu oraz czasów infuzji, jakie mogą być stosowane u pacjentów, zaleca się stosowanie lokalnych protokołów leczenia lub wytycznych (o ile są dostępne) do określenia, czy należy podawać glukarpidazę.

Zaleceniem dla interwencji z użyciem glukarpidazy jest sytuacja, w której poziom metotreksatu w osoczu przekracza 2 odchylenia standardowe (ang. standard deviations, SD) od średniej przewidywanej krzywej wydalania metotreksatu. Ponadto podawanie glukarpidazy powinno optymalnie nastąpić w ciągu 60 godzin od rozpoczęcia wlewu HDMTX, ponieważ za tym punktem może nie być możliwe zapobieżenie wystąpieniu toksyczności zagrażającej życiu. Dane kliniczne jednak pokazują, że glukarpidaza nadal wykazuje skuteczność poza tym oknem czasowym.

Dokładne zalecenia do interwencji z użyciem glukarpidazy podano poniżej

Dawka metotreksatu:	$\leq 1 \text{ g/m}^2$	$1-8 \text{ g/m}^2$	$8-12 \text{ g/m}^2$
Czas trwania wlewu:	Ponad 36-42 godz.	Ponad 24 godz.	Ponad ≤ 6 godz.
Liczba godzin od rozpoczęcia wlewu metotreksatu	Progowe stężenie metotreksatu w osoczu (μM)		

24 godz.	-	.*	≥ 50
36 godz.	-	≥ 30	≥ 30
42 godz.	-	≥ 10	≥ 10
48 godz.	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*rozpocząć leczenie podtrzymujące, gdy $\geq 120 \mu\text{M}$.

Jako dalsze wskazówki dla pacjentów otrzymujących schemat krótkich wlewów metotreksatu, można rozważyć podawanie glukarpidazy zgodnie z informacjami podanymi poniżej.

Dawka metotreksatu:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Liczba godzin od rozpoczęcia wlewu metotreksatu	Progowe stężenie metotreksatu w osoczu (μM)	
24 godz.	≥ 20	-
36 godz.	-	≥ 10
48 godz.	≥ 5	≥ 6

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 50 jednostek na kilogram (kg) podawana w dawce pojedynczej we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu pięciu minut.

Po ustaleniu rozpoznania opóźnionej eliminacji metotreksatu (MTX) lub ryzyka toksyczności MTX, glukarpidazę należy podać bezzwłocznie; u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX optymalny czas podania leku to 48–60 godzin od rozpoczęcia wlewu dużej dawki MTX. Kwas folinowy, znany również jako leukoworyna, jest kompetycyjnym substratem glukarpidazy, który może konkurować o miejsca wiązania MTX (patrz również punkt 4.5). Dlatego zaleca się, aby nie podawać kwasu folinowego w ciągu dwóch godzin przed podaniem lub po podaniu glukarpidazy, aby zminimalizować wszelkie ewentualne interakcje.

Wewnątrzkomórkowy MTX będzie nadal hamował redukcję folianu do jego aktywnej postaci po podaniu glukarpidazy, dlatego kwas folinowy będzie nadal potrzebny nie wcześniej niż dwie godziny po podaniu glukarpidazy w celu uzupełnienia wewnątrzkomórkowego źródła biologicznie aktywnego folianu. (Patrz również punkt 4.4)

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badanie farmakokinetyki glukarpidazy w nieobecności MTX u czterech osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) wykazało, że średnie parametry farmakokinetyczne były podobne do tych zaobserwowanych u zdrowych ochotników.

Na tej podstawie nie zaleca się dostosowania dawki glukarpidazy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowania dawki u dzieci i młodzieży. Patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Do rekonstrukcji każdej fiolki produktu leczniczego Voraxaze 1000 jednostek wymagane jest zastosowanie 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu. Rekonstrukcja powinna mieć miejsce bezpośrednio przed użyciem (nie należy go dalej rozcieńczać). Produkt powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu pięciu minut.

Po rekonstrukcji w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu każdy 1 ml będzie zawierał 1000 jednostek glukarpidazy.

Do usunięcia roztworu z fiolek należy użyć strzykawki odpowiedniej do pobierania małych objętości. Nie zawsze może być możliwe pobranie pełnego 1 ml z fiolki, ale pobranie co najmniej 0,90 ml z fiolki zapewni odpowiednią ilość glukarpidazy do celów dozowania.

Przepłukać linię dożylną przed podaniem i po podaniu leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnej oceny na temat wpływu wieku na farmakokinetykę glukarpidazy.

Brak dostępnych danych u dzieci w wieku poniżej 28 dni.

Ważne jest, aby mierzyć wyjściowe stężenie MTX w osoczu i czynność nerek oraz kontynuować ich monitorowanie w trakcie leczenia dużymi dawkami MTX, jak opisano poniżej.

Do pomiaru stężenia MTX po podaniu glukarpidazy zaleca się zastosowanie metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Obecne oznaczenia immunologiczne są niewiarygodne w przypadku próbek pobranych po podaniu glukarpidazy, ponieważ kwas 4-amino-4-deoksy-N¹⁰-metylopteroilowy (DAMPA), nieaktywny metabolit MTX powstający po podaniu glukarpidazy, zakłóca pomiar stężenia MTX. Zakłócenia te prowadzą do zawyżonych szacunków w zakresie stężenia MTX. Efekt zakłóceń DAMPA będzie się zmniejszał z czasem, gdy DAMPA zostanie wyeliminowany.

Stężenia DAMPA u pacjentów leczonych glukarpidazą mieściły się w średnim okresie półtrwania wynoszącym 8,6 godziny. U większości pacjentów stężenie DAMPA spadło do poziomu poniżej 1 µmol/l w ciągu 48 godzin od podania glukarpidazy. W badaniach klinicznych zaobserwowano stężenia DAMPA powyżej 1 µmol/l po upływie trzech dni u nieznacznej mniejszości (≤3%) pacjentów.

W przypadku braku bardziej konkretnego oznaczenia HPLC zaleca się, aby dawka kwasu folinowego stosowana w okresie 48 godzin po podaniu glukarpidazy była oparta na stężeniu MTX w próbce pobranej przed podaniem glukarpidazy. W ciągu 48 godzin po podaniu glukarpidazy stężenie MTX określone za pomocą oznaczeń immunologicznych może nie być wiarygodne w kontrolowaniu nawrotu choroby i należy rozważyć uzyskanie potwierdzających danych z HPLC.

W ciągu 48 godzin po podaniu glukarpidazy wyniki oznaczeń immunologicznych będą wiarygodne u większości pacjentów i mogą być wykorzystane do dostosowania dawki kwasu folinowego lub kontroli nawrotu. W badaniach klinicznych u ok. 9% pacjentów z wyjściowym stężeniem MTX ≥ 50 µmol/l poziom DAMPA utrzymywał się powyżej 1 µmol/l dłużej niż cztery dni.

Należy kontynuować rutynowe kontrolowanie stężenia MTX w osoczu zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Glukarpidaza nie odwraca istniejącego wcześniej uszkodzenia nerek lub niewydolności nerek, które występują w wyniku podawania MTX, ale zamiast tego usuwa MTX w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia dalszego, toksycznego uszkodzenia nerek. W związku z tym, na początku podawania MTX należy rozpocząć inne leczenie wspomagające, w tym nawodnienie i alkalizację moczu, i kontynuować je zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Po podaniu glukarpidazy możliwe są reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, patrz punkt 4.8.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glukarpidaza może zmniejszać stężenie kwasu folinowego, co może osłabiać działanie ratunkowe kwasu folinowego, o ile nie jest on stosowany zgodnie z zaleceniami (patrz punkt 4.2).

Glukarpidaza może również zmniejszać stężenie innych analogów folianów lub inhibitorów metabolizmu analogów folianów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania glukarpidazy u kobiet w okresie ciąży. Glukarpidaza jest podawana w skojarzeniu z MTX, który jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. Ponieważ stosowanie MTX, czynnika genotoksycznego i teratogennego, jest warunkiem wstępnym do stosowania glukarpidazy, nie uważa się, aby produkt leczniczy stanowił dodatkowe ryzyko dla pacjentów przyjmujących już MTX. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu glukarpidazy na rozrodczość u zwierząt. Nie wiadomo, czy glukarpidaza powoduje szkodliwe działanie w czasie ciąży i (lub) na płód/norowodka lub czy może wpływać na zdolność do reprodukcji. Glukarpidazę należy podawać kobiecie w ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glukarpidaza/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Przed podjęciem decyzji o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu/powstrzymaniu leczenia glukarpidazą, należy uwzględnić bilans korzyści z karmienia piersią dla dziecka i kontynuowania leczenia dla matki.

Płodność

Brak lub istnieją ograniczone dane dotyczące wpływu glukarpidazy na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań nad płodnością u zwierząt. Nie wiadomo, czy glukarpidaza wpływa na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Glukarpidaza nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej uznane za związane z produktem działania niepożądane to: uczucie pieczenia (<1%), ból głowy (<1%), parestezja (2%), uderzenia gorąca (2%), uczucie gorąca (<1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane zaobserwowane na podstawie kombinacji danych z połączonych badań klinicznych (489 pacjentów) i działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko

(<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem glukarpidazy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Uczucie pieczenia, ból głowy, parestezja
	Rzadko	Niedoczulica, ospałość, drżenie
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Uderzenia gorąca
	Rzadko	Niedociśnienie tętnicze (hipotensja)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Wysięk opłucnowy, ucisk w gardle
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Ból w okolicy nadbrzusza, biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Świąd, wysypka
	Bardzo rzadko	Wykwity polekowe, reakcje skórne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Krystaluria (obecność kryształów w moczu)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Uczucie gorąca
	Rzadko	Gorączka, efekt „z odbicia”
	Bardzo rzadko	Reakcje w miejscu wlewu dożylnego

* Krystaluria jest preferowanym terminem; działanie niepożądane odnosi się do krystalurii DAMPA

Opis wybranych działań niepożądanych

Tak jak w przypadku każdego dożylnego produktu zawierającego białko, mogą wystąpić reakcje związane z wlewem dożylnym lub reakcje nadwrażliwości.

Zaleca się kontrolowanie pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji anafilaktycznej i ostrej reakcji alergicznej. Podczas podawania glukarpidazy musi być łatwo dostępna pomoc medyczna.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia immunogenności. U 205 pacjentów, którzy otrzymali jedną (n=176), dwie (n=27) lub trzy (n=2) dawki glukarpidazy, oceniano obecność przeciwciał antyglukarpidazowych. Czterdziestu trzech z tych 205 pacjentów (21%) miało wykrywalne przeciwciała antyglukarpidazowe po podaniu leku, z których 32 otrzymało jedną dawkę, a 11 otrzymało dwie lub trzy dawki glukarpidazy. Miano przeciwciał określono stosując pomostowy testy immunoenzymatyczny ELISA (ang. bridging enzyme-linked immunosorbent assay) dla przeciwciał antyglukarpidazowych. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 22 z 43 pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała wiążące antyglukarpidazę.

Dzieci i młodzież

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem glukarpidazy nie różniła się pomiędzy pacjentami dorosłymi oraz pacjentami z grupy dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Profil bezpieczeństwa dziewięciu pacjentów, którzy otrzymali najwyższe dawki produktu leczniczego Voraxaze w badaniach klinicznych (zakres dawek pojedynczych 90,9 – 188,7 j./kg mc. i (lub) zakres dawek łącznych (150,0 – 201,8 j./kg mc.) był podobny do profilu bezpieczeństwa wszystkich pacjentów.

W przypadku przedawkowania zaleca się przerwanie podawania glukarpidazy, obserwację pacjentów i zapewnienie im odpowiedniej opieki medycznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środek o działaniu detoksykującym stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF09.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Glukarpidaza jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym, który hydrolizuje resztę glutaminianu zakończonego grupami karboksylowymi z kwasu foliowego i strukturalnie powiązanych cząsteczek, takich jak MTX. Glukarpidaza przekształca MTX do jego nieaktywnych metabolitów DAMPA i glutaminianu. Ponieważ zarówno DAMPA, jak i glutaminian są metabolizowane przez wątrobę, glukarpidaza zapewnia alternatywną drogę eliminacji MTX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas leczenia dużą dawką MTX.

Ze względu na duży rozmiar cząsteczki glukarpidaza nie przechodzi przez błonę komórkową i dlatego nie przeciwdziała wewnątrzkomórkowemu działaniu przeciwnowotworowemu MTX w dużych dawkach.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność glukarpidazy oceniano w czterech wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby z jednym ramieniem, prowadzonych w ramach stosowania leku w wyjątkowych okolicznościach przed dopuszczeniem do obrotu, u pacjentów z opóźnioną eliminacją MTX z powodu zaburzeń czynności nerek. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych był określany jako klinicznie istotna redukcja (CIR) stężenia MTX i opierał się na centralnych danych HPLC dla MTX. Uznano, że pacjent osiągnął CIR, jeśli wszystkie centralne stężenia MTX w osoczu metodą HPLC po podaniu pierwszej dawki glukarpidazy wynosiły $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

W badaniu 001, 44 pacjentów płci męskiej i żeńskiej należało do populacji objętej analizą bezpieczeństwa (mediana wieku 53,0; zakres 10–78 lat) i otrzymało medianę dawki 50 j./kg (zakres 9,80 do 58,14 j./kg). Spośród 28 pacjentów z centralnych danych HPLC, 85,7% (95% CI: 68,5% do 94,3%) uzyskało CIR.

W badaniu 002 214 pacjentów płci męskiej i żeńskiej należało do populacji objętej analizą bezpieczeństwa (mediana wieku 17,0 lat; zakres 0–82 lat), którzy otrzymali medianę dawki 49,23 j./kg mc. (zakres 10,87 do 63,73 j./kg mc.). Spośród 84 pacjentów z centralnymi danymi HPLC, 54,8% (95% CI: 44,2% do 65,0%) uzyskało CIR.

W badaniu 003 69 pacjentów płci męskiej i żeńskiej należało do populacji objętej analizą bezpieczeństwa (mediana wieku 15,0 lat; zakres 0–71 lat), którzy otrzymali medianę dawki 50 j./kg mc. (zakres 16,64 do 100 j./kg mc.). Spośród 30 pacjentów z centralnymi danymi HPLC, 66,7% (95% CI: 48,8% do 80,8%) uzyskało CIR.

W badaniu 006 149 pacjentów płci męskiej i żeńskiej należało do populacji objętej analizą bezpieczeństwa (mediana wieku 18,0; zakres 10–78 lat) i otrzymało medianę dawki 48,73 j./kg mc. (zakres 17,86 do 98,04 j./kg mc.). Spośród 27 pacjentów z centralnymi danymi HPLC, 51,9% (95% CI: 34,0% do 69,3%) uzyskało CIR.

Łącznie 169 pacjentów zostało włączonych do zbiorczej populacji centralnej HPLC w zakresie MTX i otrzymało medianę dawki początkowej 50 j./kg mc. (zakres 11 do 60 j./kg mc.). CIR został osiągnięty przez 61,5% (95% CI: 54,0% do 68,5%) pacjentów w centralnej populacji HPLC dla MTX, która utrzymywała się maksymalnie przez osiem dni. Zmniejszenie mediany stężenia MTX o > 98% wystąpiło w ciągu 15 minut po podaniu glukarpidazy.

Nawrót (zdefiniowany jako zwiększenie stężenia MTX o co najmniej 1 $\mu\text{mol/l}$ i co najmniej dwukrotne zwiększenie stężenia w stosunku do nadiru po zastosowaniu glukarpidazy) wystąpiło u 19,4% pacjentów w centralnej populacji HPLC dla MTX. U połowy pacjentów z nawrotem choroby maksymalne bezwzględne zwiększenie stężenia MTX wynosiło od 1 do 2 $\mu\text{mol/l}$, a tylko u jednego pacjenta zwiększyło się ono o >10 $\mu\text{mol/l}$ (u tego pacjenta stężenie MTX przed podaniem glukarpidazy wynosiło 165,86 $\mu\text{mol/l}$, a dawka glukarpidazy wynosiła 10,53 j./kg mc.). Spośród czterech pacjentów, u których wystąpił nawrót po pierwszej dawce glukarpidazy i którzy otrzymali drugą dawkę glukarpidazy, uzyskano medianę zmniejszenia stężenia MTX wynoszącą 84%, a u dwóch osiągnięto CIR.

Spośród 410 pacjentów w zbiorczej populacji ocenianej pod względem czynności nerek (pacjenci, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę czynności nerek po zastosowaniu glukarpidazy), u których wystąpiło stężenie kreatyniny w surowicy (ang. serum creatinine, sCr) w stopniu ≥ 2 według wspólnych kryteriów toksyczności wartości wyjściowej przed zastosowaniem glukarpidazy, u 262 (63,9%) uzyskano poprawę do stopnia 0 lub 1. W populacji poddanej ocenie czynności nerek wystąpiło 3,5-krotne zwiększenie średniego stężenia sCr w stosunku do wartości wyjściowych przed zastosowaniem MTX i przed zastosowaniem glukarpidazy (0,79 mg/dl do 2,79 mg/dl). Po podaniu glukarpidazy stężenie sCr nadal wzrastało (średni wzrost o 0,24 mg/dl w ciągu trzech dni), a następnie zaczęło się zmniejszać. Średnia wartość sCr w dniu 22. wynosiła 1,27 mg/dl. Dla 258 pacjentów, dla których można było obliczyć liczbę dni do poprawy, mediana czasu do poprawy wynosiła 12,5 dnia (zakres 1-213 dni).

Dzieci i młodzież

Zbiorcza baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego glukarpidazy zawiera dane dotyczące 232 pacjentów w wieku do 17 lat. W obrębie centralnej populacji HPLC dla MTX 0% (0/1) pacjentów w wieku od ≥ 28 dni do <2 lat (podgrupa niemowląt), 31,3% (5/16) pacjentów w wieku od ≥ 2 do <12 lat (podgrupa dzieci) i 49,1% 27/55 pacjentów w wieku od ≥ 12 do <18 lat osiągnęło CIR. Mediana zmniejszenia stężenia MTX o $\geq 95\%$ wystąpiła w ciągu 15 minut po podaniu glukarpidazy we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę glukarpidazy przy braku MTX badano u ośmiu zdrowych ochotników po podaniu glukarpidazy w dawce 50 j./kg mc. w postaci wstrzyknięcia dożylnego w ciągu pięciu minut. Poziom aktywności glukarpidazy w surowicy mierzono oznaczeniem enzymatycznym, a całkowite stężenie glukarpidazy w surowicy mierzono testem immunoenzymatycznym (ang. enzyme linked immunosorbent assay, ELISA). Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) wynosiło 3,3 $\mu\text{g/ml}$, a średnie pole powierzchni pod krzywą ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) wynosiło 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Parametry

farmakokinetyczne uzyskane na podstawie całkowitych stężeń glukarpidazy w surowicy były podobne do tych uzyskanych na podstawie poziomów aktywności glukarpidazy w surowicy, z wyjątkiem okresu półtrwania eliminacji, jak opisano poniżej.

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie kumulacji glukarpidazy po powtórnych wstrzyknięciach w ramach cyklu MTX.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosiła 3,55 l.

Metabolizm

Produktem jest enzym, a więc białko. Metabolizm takich produktów obejmuje degradację do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów i dlatego szlaki metaboliczne są ogólnie zrozumiałe. Klasyczne badania biotransformacji nie są zatem wymagane i nie zostały przeprowadzone. Zbadano *in vitro* zdolność głównego metabolitu powstającego w wyniku działania glukarpidazy na MTX (DAMPA) do indukowania lub hamowania izoenzymów metabolizujących CYP450, co wykazało możliwość indukcji enzymów CYP1A2 i CYP2C9. Umiarkowanej indukcji można by się spodziewać jedynie u mniejszości pacjentów, u których ekspozycja na DAMPA jest największa.

Eliminacja

Poziomy aktywności glukarpidazy w surowicy zmniejszały się ze średnim okresem półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) wynoszącym 5,6 godziny, a całkowite stężenie glukarpidazy w surowicy zmniejszało się ze średnim $t_{1/2}$ wynoszącym 9 godzin. Średni klirens ogólnoustrojowy (CL) wynosił 7,5 ml/min.

Szczególne populacje

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badanie farmakokinetyki glukarpidazy przy braku MTX u czterech osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) wykazało, że średnie parametry farmakokinetyczne były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników.

Na tej podstawie nie zaleca się dostosowania dawki glukarpidazy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono formalnej oceny dotyczącej wpływu wieku na farmakokinetykę glukarpidazy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zasadniczo skutki w badaniach nieklinicznych obserwowano przy narażeniu uznawanym za wystarczająco przekraczające maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie dla zastosowań klinicznych.

Nie zbadano potencjału rakotwórczego, genotoksycznego i toksycznego wpływu glukarpidazy na rozrodczość.

Zmniejszenie liczby płytek krwi odnotowano w 14-dniowym badaniu na psach, a podawanie dożylnie równoważnych dawek u ludzi wynoszących 278 i 1389 j./kg wiązało się z nasileniem ciężkiej toksyczności zależnej od dawki, co powodowało zgony lub przedwczesną eutanazję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza

Trometamol
Cynku octan dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności (patrz punkt 6.6).

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 5 lata

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po rekonstytucji przez 24 godziny w temperaturze 2–8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy Voraxaze należy zużyć natychmiast po rekonstytucji. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiedzialny jest użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rekonstytucja odbyła się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I o pojemności 3 ml (Ph Eur) z korkiem bromobutylovym i standardowym niebieskim uszczelnieniem typu flip off.

Wielkość opakowania 1 fiołka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każdą fiolkę należy odtworzyć w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu. Rekonstytucja powinna mieć miejsce bezpośrednio przed użyciem (nie należy go dalej rozcieńczać). Powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu pięciu minut.

Po rekonstytucji w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu każdy 1 ml będzie zawierał 1000 jednostek glukarpidazy. Do usunięcia roztworu z fiolek należy użyć strzykawki odpowiedniej do pobierania małych objętości. Nie zawsze może być możliwe pobranie pełnego 1 ml z fiołki, ale pobranie co najmniej 0,90 ml z fiołki zapewni odpowiednią ilość glukarpidazy do celów dozowania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1586/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 Styczeń 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Wielka Brytania (Irlandia Północna)

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa glukarpidazy we wskazaniu do ograniczenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznością metotreksatu, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży wyniki badania na podstawie rejestru pacjentów przyjmujących glukarpidazę, które zostaną przeprowadzone na pacjentach z zaburzonym klirensiem metotreksatu zgodnie z zatwierdzonym protokołem.	Należy składać coroczne aktualizacje w czasie corocznej ponownej oceny

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Voraxaze zawierający 1000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Glukarpidaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1000 jednostek glukarpidazy wytwarzanej w komórkach *Escherichia coli* z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także: laktozę, trometamol i cynku octan dwuwodny

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie
Bezpośrednio przed użyciem przeprowadzić rekonstrukcję za pomocą 1 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml do wstrzykiwań (nie należy go dalej rozcieńczać)

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Paryż, Francja

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1586/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

<Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.>

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Voraxaze zawierający 1000 jednostek, proszek do wstrzykiwań
Glukarpidaza
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

po rekonstytucji: 1000 jednostek w 1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacje dla pacjenta

Voraxaze zawierający 1000 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań glukarpidaza

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Voraxaze i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta i dziecka przed przyjęciem leku Voraxaze
3. Jak przyjmować lek Voraxaze
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Voraxaze
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Voraxaze i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną w tym leku jest glukarpidaza, enzym, który rozkłada lek przeciwnowotworowy – metotreksat.

Lek Voraxaze jest stosowany u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 28 dni, jeśli otrzymują metotreksat w leczeniu nowotworu, ale ich organizm nie jest w stanie pozbyć się metotreksatu wystarczająco szybko i istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Lek rozkłada metotreksat w krwioobiegu, zmniejszając jego stężenie i w ten sposób pomagając kontrolować działania niepożądane i powstrzymać ich nasilanie się. Działa bardzo szybko i może zmniejszyć ilość metotreksatu w krwioobiegu o ponad 90% w ciągu 15 minut. Lek nie wnika do komórek, więc nie zapobiega działaniu metotreksatu, który już wniknął do komórek nowotworowych, w celu leczenia nowotworu.

2. Informacje ważne dla pacjenta i dziecka przed przyjęciem leku Voraxaze

Kiedy nie przyjmować leku Voraxaze

- jeśli pacjent ma uczulenie na glukarpidazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Voraxaze należy omówić to z lekarzem.

Ten lek zostanie podany tak szybko, jak to możliwe po tym, jak lekarz zdecyduje, że jest on potrzebny, aby zapobiec poważnym działaniom niepożądanym metotreksatu.

Sam lek nie może zapobiec lub powstrzymać wszystkich działań niepożądanych metotreksatu w dużych dawkach, dlatego w razie konieczności pacjent otrzyma również inne leczenie i leczenie wspomagające.

Ważne jest, aby lekarz wiedział, jaka ilość metotreksatu znajduje się we krwi pacjenta i jak dobrze pracują nerki. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia tym lekiem zostaną przeprowadzone badania, które to sprawdzają.

Dzieci i młodzież

Ten lek można podawać dzieciom od 28 dnia życia. Nie ustalono ani bezpieczeństwa, ani skuteczności stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 28 dni.

Lek Voraxaze a inne leki

Ten lek może wpływać na ilość kwasu folinowego w organizmie, innego produktu, który może być podany przez lekarza w celu zmniejszenia toksyczności metotreksatu. Jako środek ostrożności lekarz dostosuje czas podawania kwasu folinowego i dawki leku Voraxaze, aby zapewnić co najmniej 2-godzinny odstęp między podaniem obu leków. Lekarz ponownie rozpocznie podawanie kwasu folinowego nie wcześniej niż 2 godziny po podaniu glukarpidazy.

W trakcie badań klinicznych nie odnotowano innych interakcji pomiędzy tym lekiem a innymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna omówić tę kwestię z lekarzem.

Ponieważ ten lek jest stosowany wyłącznie u osób, którym podawano już metotreksat, o którym wiadomo, że może mieć szkodliwy wpływ na rozwijające się dziecko, nie przeprowadzono badań w celu ustalenia, czy sam lek może mieć szkodliwy wpływ na rozwijające się dziecko w czasie ciąży lub czy przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn

3. Jak przyjmować lek Voraxaze

Ten lek jest podawany w postaci wstrzyknięcia do żyły, w ciągu 5 minut. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę dla pacjenta w zależności od jego masy ciała. Zalecana dawka to 50 jednostek na kilogram masy ciała.

Ponieważ lek jest przyjmowany pod nadzorem lekarza, jest mało prawdopodobne, że zostanie podana zbyt duża dawka. Jeśli pacjent uważa, że otrzymał więcej leku niż wskazane, powinien porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Po zakończeniu leczenia tym lekiem kontrolowane będą zmiany ilości metotreksatu we krwi pacjenta.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, ten lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast poinformować lekarza lub członka personelu medycznego:

- Obrzęk gardła, ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu
- Obrzęk dłoni, stóp, twarzy, warg lub jamy ustnej
- Wysypka z uderzeniami gorąca lub bez uderzeń gorąca i obrzęk twarzy
- Drżenie lub dreszcze bez gorączki

Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych powyżej, może to oznaczać poważną reakcję alergiczną i może wymagać pilnej pomocy medycznej. Te działania niepożądane (reakcje alergiczne) są bardzo rzadkie, a jeśli już wystąpią, to zwykle w dniu rozpoczęcia leczenia.

Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi lub osobie należącej do personelu medycznego, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, które również są rzadkie, ale były zgłaszane podczas leczenia tym lekiem:

- Gorączka
- Ból głowy
- Uczucie mrowienia lub klucia na skórze (uczucie „cierpienia”)
- Uczucie pieczenia na skórze

Jeśli wystąpią jakiekolwiek inne objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy poinformować o tym lekarza lub członka personelu medycznego.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Voraxaze

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po: Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek będzie podawany pod nadzorem lekarza. Lek przechowuje się w temperaturze od 2 do 8°C i nie powinien być przechowywany w zamrażarce.

Termin ważności: Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce i pudełku tekturowym. Farmaceuta sprawdzi to przed wydaniem leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Voraxaze

Substancją czynną jest glukarpidaza.

Lek Voraxaze zawiera laktozę, trometamol i cynku octan dwuwodny.

Jak wygląda lek Voraxaze i co zawiera opakowanie

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę w postaci białego lub prawie białego liofilizowanego proszku, który należy odtworzyć w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu (nie wchodzi w skład opakowania).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego
SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paryż
Francja

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Wielka Brytania (Irlandia Północna)

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje na temat tego leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków **Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz typu hiperłącze.**

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Każdą fiolkę produktu leczniczego Voraxaze należy odtworzyć w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu. Rekonstytucja powinna mieć miejsce bezpośrednio przed użyciem (nie rozcieńczać dalej). Powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu pięciu minut.

Po rekonstytucji w 1 ml sterylnego roztworu 0,9% chlorku sodu każdy 1 ml będzie zawierał 1000 jednostek glukarpidazy. Do usunięcia roztworu z fiolek należy użyć strzykawki odpowiedniej do pobierania małych objętości. Nie zawsze może być możliwe pobranie pełnego 1 ml z fiolki, ale pobranie co najmniej 0,90 ml z fiolki zapewni odpowiednią ilość glukarpidazy do celów dozowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA ZGODNIE Z PROCEDURĄ
DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH PRZEDSTAWIONE PRZEZ
EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.