

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Voraxaze 1.000 enot prašek za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) ena viala vsebuje nominalno 1.000 enot glukarpidaze\*.

\*Izdelano v celicah *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

bel do belkast prašek za raztopino za injiciranje

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Voraxaze je indicirano za zniževanje toksičnih koncentracij metotreksata v plazmi pri odraslih in otrocih (starih 28 dni in več), pri katerih je prisotno zapoznelo izločanje metotreksata ali pri katerih obstaja tveganje za toksičnost metotreksata.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Glukarpidaza je indicirana za uporabo pod zdravniškim nadzorom.

Da bi upoštevali vse odmerke metotreksata (MTX – *methotrexate*) in trajanja infuzije, ki jih je mogoče uporabiti pri bolniku, je priporočljivo, da se uporabijo lokalni protokoli ali smernice za zdravljenje, če so na voljo, da bi ugotovili, kdaj je treba uporabiti glukarpidazo.

Priporočila za intervencijsko zdravljenje z glukarpidazo je treba upoštevati, kadar so ravni MTX v plazmi večje od 2 standardnih odklonov od krivulje povprečnega pričakovanega izločanja MTX. Poleg tega je optimalni čas za aplikacijo glukarpidaze v 60 urah po začetku infuzije velikega odmerka MTX, saj po izteku tega časa morda ne bo mogoče več preprečiti življenjsko ogrožajočih toksičnih učinkov. Klinični podatki sicer kažejo, da je glukarpidaza učinkovita tudi po tem časovnem obdobju.

Priporočila za intervencijsko zdravljenje z glukarpidazo so prikazana spodaj:

Odmerek MTX:	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1–8 g/m <sup>2</sup>	8–12 g/m <sup>2</sup>
Trajanje infuzije:	36–42 ur	24 ur	≤ 6 ur
Število ur po začetku infuzije MTX	Mejna koncentracija MTX v plazmi (μM)		
24 ur	–	–*	≥ 50
36 ur	–	≥ 30	≥ 30
42 ur	–	≥ 10	≥ 10
48 ur	≥ 5	≥ 5	≥ 5

\* Podporno oskrbo uvedite pri vrednosti  $\geq 120 \mu\text{M}$ .

Pri bolnikih, ki prejemajo režime zdravljenja s kratkotrajnimi infuzijami MTX, lahko upoštevate dodatne smernice za aplikacijo glukarpidaze, ki so prikazane spodaj:

Odmerek MTX:	3–3,5 g/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>
Število ur po začetku infuzije MTX	Mejna koncentracija MTX v plazmi ( $\mu\text{M}$ )	
24 ur	$\geq 20$	–
36 ur	–	$\geq 10$
48 ur	$\geq 5$	$\geq 6$

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je enkratni odmerek 50 enot na kilogram (kg), ki ga je treba aplicirati z bolusno intravensko (i.v.) injekcijo v obdobju 5 minut.

Ko je potrjena diagnoza zapoznelega izločanja metotreksata (MTX) ali tveganje za toksičnost MTX, je treba glukarpidazo aplicirati takoj. Pri bolnikih z zapoznelim izločanjem MTX je optimalni čas za apliciranje od 48 do 60 ur po začetku infuzije velikega odmerka MTX. Folinska kislina, poznana tudi pod imenom levkovorin, je kompetitivni substrat glukarpidaze, ki lahko tekmuje za vezavna mesta za MTX (glejte tudi poglavje 4.5). Zato se za zmanjšanje morebitnega medsebojnega delovanja priporoča, da se folinska kislina ne aplicira v 2 urah pred ali 2 urah po aplikaciji glukarpidaze.

Po aplikaciji glukarpidaze bo znotrajcelični MTX še naprej zaviral redukcijo folata v njegovo aktivno obliko, zato bo folinsko kislino še vedno treba aplicirati najmanj 2 uri po aplikaciji glukarpidaze, da se obnovi znotrajcelični vir biološko aktivnega folata (glejte tudi poglavje 4.4).

### Posebne populacije

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Študija farmakokinetike glukarpidaze brez prisotnosti MTX pri 4 preiskovancih s hudo ledvično okvaro ( $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ ) je pokazala, da so bile povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov podobne tistim, ki so jih opazili pri zdravih preiskovancih.

Iz tega sledi, da se pri bolnikih z ledvično okvaro ne priporoča prilagoditev odmerka glukarpidaze.

#### *Pediatrična populacija*

Prilaganje odmerka pri pediatrični populaciji ni potrebno. Glejte poglavje 4.4.

### Način uporabe

Vsako vialo zdravila Voraxaze 1.000 enot pred uporabo rekonstituirajte z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Rekonstitucijo je treba opraviti tik pred uporabo (nadaljnje redčenje ni dovoljeno). Zdravilo je treba aplicirati intravensko z bolusno intravensko injekcijo v obdobju 5 minut.

Po rekonstituciji z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) 1 ml vsebuje nominalno 1.000 enot glukarpidaze.

Za odvzem raztopine iz vial je treba uporabiti brizgo, primerno za odvzem majhnih volumnov. Morda iz vial ne bo vedno mogoče odvzeti celotnega 1 ml, vendar boste z odvzemom vsaj 0,90 ml zagotovili ustrezno količino glukarpidaze za odmerjanje.

Intravenski kateter izperite pred in po apliciranju.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Pediatrična populacija

Vpliva starosti na farmakokinetiko glukarpidaze niso formalno ovrednotili.

Podatkov pri otrocih, mlajših od 28 dni, ni na voljo.

Pomembno je izmeriti plazemske koncentracije MTX in ledvično funkcijo v izhodišču ter te vrednosti še naprej spremljati ves čas zdravljenja z velikimi odmerki MTX, kot je opisano spodaj.

Za merjenje koncentracij MTX po aplikaciji glukarpidaze se priporoča visokoločljivostna tekočinska kromatografija (HPLC – *high performance chromatography*). Trenutni imunološki testi niso zanesljivi za uporabo na vzorcih, odvzetih po aplikaciji glukarpidaze. Razlog za to je 4-deoksi-4-amino- $N^{10}$ -metilpterojska kislina (DAMPA – *4-deoxy-4-amino- $N^{10}$ -methylpteroic acid*), neaktivni presnovek MTX, ki se tvori po aplikaciji glukarpidaze in vpliva na meritve koncentracije MTX. To medsebojno delovanje vodi v precenitev koncentracije MTX. Učinek vpliva DAMPA se sčasoma zmanjša ob izločanju DAMPA.

Povprečni razpolovni čas koncentracij DAMPA pri bolnikih, ki prejemajo glukarpidazo, je 8,6 ure. Pri večini bolnikov so koncentracije DAMPA v 48 urah po aplikaciji glukarpidaze padle pod 1  $\mu\text{mol/l}$ . V kliničnih študijah so koncentracije DAMPA, višje od 1  $\mu\text{mol/l}$ , po več kot 3 dneh opazili le pri majhnem deležu ( $\leq 3\%$ ) bolnikov.

Če ni na voljo bolj specifične preiskave HPLC, se priporoča, da odmerek folinske kisline, ki se uporabi v 48 urah po aplikaciji glukarpidaze, temelji na koncentraciji MTX v vzorcu, odvzetem pred aplikacijo glukarpidaze. V 48 urah po aplikaciji glukarpidaze koncentracij MTX, določenih z imunološkim testom, morda ne bo mogoče zanesljivo uporabiti za spremljanje povratnega učinka, zato je treba razmisliti o uporabi potrditvenih podatkov HPLC.

Po 48 urah po aplikaciji glukarpidaze bodo rezultati imunološkega testa zanesljivi pri večini bolnikov, zato se lahko uporabijo za prilagoditev odmerka folinske kisline ali spremljanje povratnega učinka. V kliničnih študijah so bile pri  $\sim 9\%$  bolnikov s koncentracijo MTX  $\geq 50\ \mu\text{mol/l}$  v izhodišču prisotne ravni DAMPA, ki so vztrajale nad 1  $\mu\text{mol/l}$  še po 4 dneh.

Z rutinskim spremljanjem koncentracij MTX v plazmi je treba nadaljevati v skladu z lokalnimi smernicami.

Glukarpidaza ne ozdravi obstoječe poškodbe ledvic ali ledvične okvare, ki nastane kot posledica aplikacije MTX, temveč odstrani MTX, da zmanjša tveganje za dodatno toksičnost za ledvice. Zato je treba ob začetku apliciranja MTX uvesti in nadaljevati podporno oskrbo, vključno s hidracijo in alkalizacijo urina, v skladu z lokalnimi smernicami za zdravljenje.

Po aplikaciji glukarpidaze so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa; glejte poglavje 4.8.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Če odmerjanje glukarpidaze ni skladno s priporočili, lahko glukarpidaza zniža koncentracijo folinske kisline, kar lahko zmanjša rešilni učinek folinske kisline (glejte poglavje 4.2).

Glukarpidaza lahko zniža tudi koncentracije drugih analogov folata ali zaviralcev presnove analogov folata.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi glukarpidaze pri nosečnicah ni. Glukarpidaza se aplicira v kombinaciji z MTX, ki je kontraindiciran med nosečnostjo. Ker je uporaba MTX, genotoksične in teratogene učinkovine, pogoj za uporabo glukarpidaze, zdravilo predvidoma ne predstavlja dodatnega tveganja za bolnice, ki že prejemajo MTX. Študij na živalih o vplivu glukarpidaze na sposobnost razmnoževanja niso izvedli. Ni znano, ali ima glukarpidaza škodljive učinke na nosečnost in/ali zarodek/novorojenca ali če lahko vpliva na sposobnost razmnoževanja. Glukarpidaza se lahko daje nosečnicam le, če je to nedvomno potrebno.

### Dojenje

Ni znano, ali se glukarpidaza/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z glukarpidazo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Podatkov o vplivu glukarpidaze na plodnost pri ljudeh ni oziroma so omejeni. Študij plodnosti pri živalih niso izvedli. Ni znano, ali glukarpidaza vpliva na plodnost.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glukarpidaza nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši povezani neželeni učinki so bili pekoč občutek (< 1 %), glavobol (< 1 %), parestezija (2 %), zardevanje (2 %) in občutek vročine (< 1 %).

### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili na podlagi združenih podatkov iz kliničnih študij (pri 489 bolnikih) in neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po organskem sistemu in skupinah pogostnosti, ki so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi glukarpidaze**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost
	zelo redki	anafilaktična reakcija
Bolezni živčevja	občasni	pekoč občutek, glavobol, parestezija
	redki	hipestezija, somnolenca, tremor
Srčne bolezni	zelo redki	tahikardija
Žilne bolezni	občasni	zardevanje
	redki	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki	plevralni izliv, stiskanje v grlu

Bolezni prebavil	redki	bolečine v zgornjem delu trebuha, diareja, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	redki	pruritus, izpuščaj
	zelo redki	medikamenti izpuščaj, kožna reakcija
Bolezni sečil	zelo redki	kristalurija*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	občutek vročine
	redki	pireksija, povratni učinek
	zelo redki	reakcija na mestu infundiranja

\* kristalurija je priporočeni izraz; neželeni učinek se nanaša na kristalurijo DAMPA

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Kot pri vsakem beljakovinskem zdravilu za intravensko uporabo so tudi pri tem mogoče reakcije, povezane z infundiranjem, ali preobčutljivostne reakcije.

Priporoča se spremljanje bolnikov glede znakov in simptomov anafilaksije ter akutne alergijske reakcije. Med apliciranjem glukarpidaze mora biti na voljo takojšnja zdravniška pomoč.

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost za imunogenost. Pri 205 bolnikih, ki so prejeli en (n = 176), dva (n = 27) ali tri (n = 2) odmerke glukarpidaze, so ocenili prisotnost protiteles proti glukarpidazi. Pri trinštiridesetih od teh 205 bolnikov (21 %) so bile po aplikaciji prisotne zaznavne ravni protiteles proti glukarpidazi; 32 od teh bolnikov je prejelo 1 odmerek, 11 pa jih je prejelo 2 ali 3 odmerke glukarpidaze. Titre protiteles so določili s premostitvenim encimskim imunskim testom (ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay*) za protitelesa proti glukarpidazi. Nevtralizirajoča protitelesa so zaznali pri 22 od teh 43 bolnikov, pri katerih so bila prisotna vezalna protitelesa proti glukarpidazi.

#### Pediatrična populacija

Pojavnost neželenih učinkov, povezanih z glukarpidazo, se pri pediatričnih in odraslih bolnikih ni razlikovala.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Varnostni profil pri devetih bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli največje odmerke zdravila Voraxaze (enkratni odmerek v razponu 90,9–188,7 e./kg in/ali kumulativni odmerek v razponu 150,0–201,8 e./kg), je bil podoben varnostnemu profilu pri vseh bolnikih.

V primeru prevelikega odmerjanja se priporoča prekinitvev apliciranja glukarpidaze, bolnike pa je treba opazovati in jim nuditi ustrezno podporno oskrbo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaščito organizma pri zdravljenju neoplazem, oznaka ATC: V03AF09.

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Glukarpidaza je rekombinantni bakterijski encim, ki hidrolizira karboksilni terminalni glutamatni ostanek iz folne kisline in strukturno povezane molekule, kot je MTX. Glukarpidaza pretvori MTX v njegova neaktivna presnovka DAMPA in glutamat. Ker se tako DAMPA kot glutamat presnavljata v jetrih, glukarpidaza omogoča alternativno pot izločanja MTX pri bolnikih z ledvično disfunkcijo med zdravljenjem z velikimi odmerki MTX.

Glukarpidaza je velika molekula in zato ne prehaja skozi celično membrano ter ne zavira znotrajceličnega antineoplastičnega učinka velikih odmerkov MTX.

### Klinična učinkovitost

Učinkovitost glukarpidaze so ocenjevali v štirih odprtih multicentričnih študijah z enim krakom za sočutno uporabo pri bolnikih z zapoznelim izločanjem MTX zaradi ledvične disfunkcije. Primarni opazovani dogodek v kliničnih študijah so poimenovali klinično pomembno zmanjšanje (CIR – *clinically important reduction*) koncentracije MTX in je temeljil na centralnih podatkih HPLC za MTX. Veljalo je, da je bolnik dosegel CIR, če so bile vse koncentracije MTX v plazmi pri centralni HPLC po prvem odmerku glukarpidaze  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ .

V študiji 001 je populacija za oceno varnosti vključevala 44 bolnikov in bolnic (mediana starost 53,0; razpon starosti 10–78 let), ki so prejeli mediani odmerek 50 e./kg (razpon od 9,80 do 58,14 e./kg). Od 28 bolnikov s centralnimi podatki HPLC jih je 85,7 % (95-% IZ: od 68,5 % do 94,3 %) doseglo CIR.

V študiji 002 je populacija za oceno varnosti vključevala 214 bolnikov in bolnic (mediana starost 17,0; razpon starosti 0–82 let), ki so prejeli mediani odmerek 49,23 e./kg (razpon od 10,87 do 63,73 e./kg). Od 84 bolnikov s centralnimi podatki HPLC jih je 54,8 % (95-% IZ: od 44,2 % do 65,0 %) doseglo CIR.

V študiji 003 je populacija za oceno varnosti vključevala 69 bolnikov in bolnic (mediana starost 15,0; razpon starosti 0–71 let), ki so prejeli mediani odmerek 50 e./kg (razpon od 16,64 do 100 e./kg). Od 30 bolnikov s centralnimi podatki HPLC jih je 66,7 % (95-% IZ: od 48,8 % do 80,8 %) doseglo CIR.

V študiji 006 je populacija za oceno varnosti vključevala 149 bolnikov in bolnic (mediana starost 18,0; razpon starosti 10–78 let), ki so prejeli mediani odmerek 48,73 e./kg (razpon od 17,86 do 98,04 e./kg). Od 27 bolnikov s centralnimi podatki HPLC jih je 51,9 % (95-% IZ: od 34,0 % do 69,3 %) doseglo CIR.

Skupno 169 bolnikov je bilo vključenih v združeno centralno ocenjeno populacijo s HPLC za MTX in so prejeli mediani začetni odmerek 50 enot/kg (v razponu od 11 do 60 enot/kg). 61,5 % (95-% IZ: od 54,0 % do 68,5 %) bolnikov v centralno ocenjeni populaciji s HPLC za MTX je doseglo CIR, ki se je ohranil do 8 dni. V 15 minutah po aplikaciji glukarpidaze je prišlo do medianega zmanjšanja koncentracije MTX za  $> 98 \%$ .

Povratni učinek (opredeljen kot povečanje koncentracije MTX za vsaj  $1 \mu\text{mol/l}$  in za vsaj dvokratnik najnižje vrednosti po aplikaciji glukarpidaze) je bil prisoten pri 19,4 % bolnikov v centralno ocenjeni populaciji s HPLC za MTX. Pri skupno polovici bolnikov s povratnim učinkom se je pojavilo največje absolutno povečanje koncentracije MTX od 1 do  $2 \mu\text{mol/l}$ , pri samo 1 bolniku pa se je pojavilo povečanje za  $> 10 \mu\text{mol/l}$  (pri tem bolniku je bila koncentracija MTX pred aplikacijo glukarpidaze  $165,86 \text{ mol/l}$ , prejel pa je odmerek glukarpidaze 10,53 e./kg). Pri 4 bolnikih, pri katerih se je po prvem odmerku glukarpidaze pojavil povratni učinek in ki so prejeli drugi odmerek glukarpidaze, je prišlo do medianega zmanjšanja koncentracije MTX za 84 %, 2 od teh bolnikov pa sta dosegla CIR.

Od 410 bolnikov v združeni populaciji, pri kateri so lahko ocenili ledvično funkcijo (bolniki z vsaj eno oceno ledvične funkcije po aplikaciji glukarpidaze), pri katerih se je v izhodišču pred aplikacijo glukarpidaze po splošnih merilih toksičnosti za serumski kreatinin (sCr – *serum creatinine*) pojavila toksičnost stopnje  $\geq 2$ , jih je 262 (63,9 %) okrevalo do stopnje 0 ali 1. V populaciji, pri kateri so lahko ocenili ledvično funkcijo, je bilo prisotno 3,5-kratno povečanje povprečne koncentracije sCr od stanja pred aplikacijo MTX do stanja pred aplikacijo glukarpidaze v izhodišču (od 0,79 mg/dl do 2,79 mg/dl). Po aplikaciji glukarpidaze je vrednost sCr še naprej naraščala (povprečno povečanje za

0,24 mg/dl v treh dneh), nato pa je začela upadati. Povprečna vrednost sCr na 22. dan je bila 1,27 mg/dl. Pri 258 bolnikih, za katere je bilo mogoče izračunati dneve do okrevanja, je bila mediana časa do okrevanja 12,5 dneva (v razponu od 1 do 213 dni).

### Pediatrična populacija

Združena zbirka podatkov o klinični varnosti za glukarpidazo vsebuje podatke 232 bolnikov, starih do 17 let. V centralno ocenjeni populaciji s HPLC za MTX je 0 % (0/1) bolnikov, starih od  $\geq 28$  dni do  $< 2$  leti (podskupina dojenčkov), 31,3 % (5/16) bolnikov, starih od  $\geq 2$  do  $< 12$  let (podskupina otrok), in 49,1 % (27/55) bolnikov, starih od  $\geq 12$  do  $< 18$  let, doseglo CIR. V 15 minutah po aplikaciji glukarpidaze je pri vseh podskupinah pediatričnih bolnikov prišlo do medianega zmanjšanja koncentracije MTX za  $> 95$  %.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko glukarpidaze brez prisotnosti MTX so preučevali pri 8 zdravih preiskovancih po aplikaciji glukarpidaze 50 enot/kg z intravensko injekcijo v obdobju 5 minut. Stopnje aktivnosti glukarpidaze v serumu so merili z encimskim testom, celokupne koncentracije glukarpidaze v serumu pa s premostitvenim encimskim imunskim testom (ELISA). Povprečna največja koncentracija v serumu ( $C_{max}$ ) je bila 3,3  $\mu\text{g/ml}$ , povprečna površina pod krivuljo ( $AUC_{0-1NF}$ ) pa 23,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Farmakokinetični parametri, izračunani na podlagi koncentracij celokupnih koncentracij glukarpidaze v serumu, so bili podobni parametrom, pridobljenim na podlagi stopenj aktivnosti glukarpidaze v serumu, razen razpolovnega časa izločanja, kot je opisano spodaj.

Klinično pomembnega kopičenja glukarpidaze po večkratnem injiciranju znotraj ciklusa zdravljenja z MTX niso opazili.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve ( $V_d$ ) je bil 3,55 l.

### Biotransformacija

Zdravilo je encim, torej beljakovina. Presnova takšnih zdravil vključuje razgradnjo na majhne peptide in posamezne aminokislino, zato so presnovne poti na splošno jasne. Običajne študije biotransformacije zato niso potrebne in jih niso izvedli.

Sposobnost glavnega presnovka, ki se tvori z delovanjem glukarpidaze na MTX (DAMPA), da inducira ali zavira presnovne izoenzime CYP450, so preučevali *in vitro*, kar je razkrilo možnost za indukcijo encimov CYP1A2 in CYP2C9. Zmerno indukcijo je pričakovati le pri majhnem številu bolnikov z največjo izpostavljenostjo DAMPA.

### Izločanje

Stopnje aktivnosti glukarpidaze v serumu so se zniževale s povprečnim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ ) 5,6 ure, celokupna koncentracija glukarpidaze v serumu pa se je zmanjševala s povprečnim  $t_{1/2}$  9 ur. Povprečni sistemski očistek (Cl) je bil 7,5 ml/min.

### Posebne populacije

*Bolniki z ledvično okvaro*



Študija farmakokinetike glukarpidaze brez prisotnosti MTX pri 4 preiskovancih s hudo ledvično okvaro (ClCr < 30 ml/min) je pokazala, da so bile povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov podobne tistim, ki so jih opazili pri zdravih preiskovancih. Iz tega sledi, da se pri bolnikih z ledvično okvaro ne priporoča prilagoditev odmerka glukarpidaze.

#### *Pediatrična populacija*

Vpliva starosti na farmakokinetiko glukarpidaze niso formalno ovrednotili.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Na splošno so učinke v predkliničnih študijah opazili pri izpostavljenostih, ki so močno presegle največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Kancerogenega potenciala, genotoksičnosti in vpliva glukarpidaze na sposobnost razmnoževanja niso preučevali.

V 14-dnevni študiji pri psih so poročali o zmanjšanju števila trombocitov, intravenska odmerka, ki ustrežata odmerkoma pri ljudeh 278 in 1.389 enot/kg, pa so povezovali z vse bolj resno toksičnostjo, povezano z odmerkom, ki je vodila do smrti ali prezgodnje evtanazije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza  
trometamol  
cinkov acetat dihidrat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili (glejte poglavje 6.6).

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprte vial: 5 leta.

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo po rekonstituciji sta bili dokazani za 24 ur pri temperaturi 2–8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo Voraxaze uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ga ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja zdravila in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, pri čemer naj običajno ne bi presegali 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).>

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

3-ml viala iz stekla tipa 1 (Ph Eur) z zamaškom iz brombutilne gume in standardno snemljivo modro zaporko.

Velikost pakiranja 1 viala.

## **6.6 Posebna navodila za odstranjevanje**

Vsako vialo je treba rekonstituirati z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Rekonstitucijo je treba opraviti tik pred uporabo (nadaljnje redčenje ni dovoljeno). Zdravilo je treba aplicirati intravensko z bolusno intravensko injekcijo v obdobju 5 minut.

Po rekonstituciji z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) 1 ml vsebuje 1.000 enot glukarpidaze. Za odvzem raztopine iz vial je treba uporabiti brizgo, primerno za odvzem majhnih volumnov. Morda iz vial ne bo vedno mogoče odvzeti celotnega 1 ml, vendar boste z odvzemom vsaj 0,90 ml zagotovili ustrezno količino glukarpidaze za odmerjanje.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/21/1586/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve 11 Januar 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited  
Seago Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA, Združeno kraljestvo (Severna Irska)

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Za podrobnejšo opredelitev učinkovitosti in varnosti glukarpidaze, indicirane za zniževanje toksičnih koncentracij metotreksata v plazmi pri odraslih in otrocih (starih 28 dni in več), pri katerih je prisotno zapoznelo izločanje metotreksata ali pri katerih obstaja tveganje za toksičnost metotreksata, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti študijo na podlagi registra bolnikov, ki so prejeli glukarpidazo, in sicer pri bolnikih z nepravilnim izločanjem metotreksata, v skladu z dogovorjenim protokolom in predložiti njene rezultate.	Letne posodobljene podatke je treba predložiti ob letnem ponovnem ocenjevanju.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

Voraxaze 1.000 enot prašek za raztopino za injiciranje  
glukarpidaza

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 1.000 enot glukarpidaze, izdelane v celicah *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: laktozo, trometamol in cinkov acetat dihidrat.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za injiciranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba  
Rekonstituirajte z 1 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje s koncentracijo 9 mg/ml tik pred uporabo (nadaljnje redčenje ni dovoljeno).

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1586/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

<Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.>

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Voraxaze 1.000 enot prašek za injiciranje  
glukarpidaza  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

po rekonstituciji: 1.000 enot na 1 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Voraxaze 1.000 enot prašek za raztopino za injiciranje *glukarpidaza*

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden boste prejeli zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Voraxaze in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vi ali vaš otrok vedeti, preden boste prejeli zdravilo Voraxaze
3. Kako boste prejeli zdravilo Voraxaze
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Voraxaze
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Voraxaze in za kaj ga uporabljamo**

Učinkovina v tem zdravilu je glukarpidaza, encim, ki razgradi zdravilo proti raku, metotreksat.

Zdravilo Voraxaze uporabljamo pri odraslih in otrocih, starejših od 28 dni, če prejemajo metotreksat za zdravljenje raka, vendar se metotreksat iz njihovega telesa ne izloča dovolj hitro in pri njih obstaja tveganje za pojav hudih neželenih učinkov. Zdravilo razgradi metotreksat v krvnem obtoku in tako zniža raven metotreksata, kar pripomore k obvladovanju neželenih učinkov in prepreči njihovo poslabšanje. Učinkuje zelo hitro in lahko v 15 minutah zmanjša količino metotreksata v krvnem obtoku za več kot 90 %. Ker zdravilo ne prehaja v celice, ne prepreči protirakavega delovanja metotreksata, ki je že prešel v rakave celice.

#### **2. Kaj morate vi ali vaš otrok vedeti, preden boste prejeli zdravilo Voraxaze**

##### **Ne uporabljajte zdravila Voraxaze**

- če ste alergični na glukarpidazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden boste prejeli zdravilo Voraxaze, se posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo boste prejeli takoj, ko se vaš zdravnik odloči, da ga potrebujete za preprečevanje resnih neželenih učinkov metotreksata.

To zdravilo samo ne more preprečiti ali zaustaviti vseh neželenih učinkov velikih odmerkov metotreksata, zato boste prejeli tudi druga zdravila in podporno oskrbo.

Pomembno je, da ima vaš zdravnik podatek o količini metotreksata v vaši krvi in o delovanju vaših ledvic. Pred in po zdravljenju s tem zdravilom bodo zato pri vas morali opraviti preiskave.

##### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo se lahko daje otrokom, starejšim od 28 dni. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih, mlajših od 28 dni, nista bili dokazani.

## **Druga zdravila in zdravilo Voraxaze**

To zdravilo lahko vpliva na količino folinske kisline, še enega zdravila, ki vam ga lahko da zdravnik za zmanjševanje toksičnega učinka metotreksata, v vašem telesu. V izogib temu bo zdravnik prilagodil čas dajanja folinske kisline in odmerkov zdravila Voraxaze tako, da bosta med uporabo enega in drugega zdravila minili vsaj 2 uri. Zdravnik s ponovnim dajanjem folinske kisline ne bo začel nič prej kot 2 uri po aplikaciji glukarpidaze.

V kliničnih študijah niso poročali o nobenem drugem medsebojnem delovanju med tem in drugimi zdravili.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Ker se to zdravilo uporablja samo pri ljudeh, ki so že prejeli metotreksat, ki ima dokazano škodljiv vpliv na razvoj otroka, niso izvedli nobenih študij, da bi ugotovili, ali ima lahko tudi to zdravilo samo škodljiv vpliv na razvoj otroka med nosečnostjo oziroma ali se izloča v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

### **3. Kako boste prejeli to zdravilo**

To zdravilo dajemo z injekcijo v veno v 5-minutnem obdobju. Zdravnik bo na podlagi vaše telesne mase določil ustrezen odmerek za vas. Priporočeni odmerek je 50 enot na kilogram telesne mase.

Ker se zdravilo uporablja pod zdravniškim nadzorom, je malo verjetno, da bi prejeli prevelik odmerek zdravila. Če menite, da ste prejeli večji odmerek zdravila, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Po zdravljenju s tem zdravilom bodo spremljali spremembe količine metotreksata v vaši krvi.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma obvestite zdravnika ali člana zdravstvenega osebja, če opazite kar koli od naslednjega:

- otekanje grla, stiskanje v prsnem košu, oteženo dihanje;
- otekanje rok, nog, obraza, ustnic ali ust;
- izpuščaj z ali brez zardevanja in otekanja obraza;
- tresenje ali mrzlica brez zvišane telesne temperature.

Če opazite katerega koli od zgornjih simptomov, imate morda resno alergijsko reakcijo in morda potrebujete nujno zdravniško pomoč. Ti neželeni učinki (alergijske reakcije) so zelo redki, če se že pojavijo, pa se to običajno zgodi na dan prejema zdravila.

Čim prej obvestite zdravnika ali člana zdravstvenega osebja, če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov, ki so prav tako redki, vendar so o njih poročali med zdravljenjem s tem zdravilom:

- zvišana telesna temperatura;
- glavobol;
- občutek mravljinčenja ali zbadanja na koži (»nenormalni občutki zbadanja«);
- pekoč občutek na koži.

Obvestite zdravnika ali člana zdravstvenega osebja tudi, če opazite katere koli druge neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno (glejte podrobnosti spodaj). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Voraxaze**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

To zdravilo boste prejeli pod zdravniškim nadzorom. Zdravilo se shranjuje pri temperaturi od 2 do 8 °C in ga ni dovoljeno shranjevati v zamrzovalniku.

Rok uporabnosti zdravila: Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in zunanji škatli. To bo pred izdajo zdravila preveril farmacevt.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Voraxaze**

Učinkovina je glukarpidaza.

Zdravilo Voraxaze vsebuje laktozo, trometamol in cinkov acetat dihidrat.

#### **Izgled zdravila Voraxaze in vsebina pakiranja**

Eno pakiranje vsebuje eno vialo z belim oziroma belkastim liofiliziranim praškom, ki ga je treba rekonstituirati z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) (ni priložena).

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

##### Ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Francija

##### Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA, Združeno kraljestvo (Severna Irska)

#### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

#### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsako vialo zdravila Voraxaze je treba rekonstituirati z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Rekonstitucijo je treba opraviti tik pred uporabo (nadaljnje redčenje ni dovoljeno). Zdravilo je treba aplicirati intravensko z bolusno intravensko injekcijo v obdobju 5 minut.

Po rekonstituciji z 1 ml sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) 1 ml vsebuje 1.000 enot glukarpidaze. Za odvzem raztopine iz vial je treba uporabiti brizgo, primerno za odvzem majhnih volumnov. Morda iz vial ne bo vedno mogoče odvzeti celotnega 1 ml, vendar boste z odvzemom vsaj 0,90 ml zagotovili ustrezno količino glukarpidaze za odmerjanje.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**PRILOGA IV**

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V  
IZJEMNIH OKOLIŠČINAH TER KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA  
ZDRAVILA**



**Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:**

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.