

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Voraxaze 1 000 jednotek prášek pro injekční roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Po rekonstituci 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného obsahuje jedna injekční lahvička nominálně glucarpidasum\* 1 000 jednotek.

\*Vyrábí se v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Bílý až téměř bílý prášek pro injekční roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Voraxaze je indikován ke snížení toxické plazmatické koncentrace methotrexátu u dospělých a dětí (ve věku 28 dní a starších) s opožděnou eliminací methotrexátu nebo s rizikem toxicity methotrexátu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Glucarpidáza je určena k použití pod lékařským dohledem.

Aby bylo možné zohlednit všechny dávky MTX a doby trvání infuze, které by mohly být pacientovi podány, doporučuje se využít místní léčebné protokoly nebo pokyny, pokud jsou k dispozici, k určení, kdy má být glucarpidáza podána.

Doporučení k podání glucarpidázy se zvažuje při plazmatických hladinách MTX vyšších než 2 směrodatné odchylky od průměrné očekávané křivky vylučování MTX. Glucarpidáza by také měla optimálně být podána do 60 hodin od zahájení infuze HDMTX, protože po uplynutí této doby nemusí být možné zabránit život ohrožující toxicitě. Klinické údaje však ukazují, že glucarpidáza je účinná i po uplynutí tohoto časového okna.

Doporučení pro podání glucarpidázy jsou uvedena níže:

| Dávka MTX:                    | ≤ 1 g/m <sup>2</sup>                    | 1–8 g/m <sup>2</sup> | 8–12 g/m <sup>2</sup> |
|-------------------------------|---|----------------------|-----------------------|
| Trvání infuze:                | Po dobu 36–42 hodin                     | Po dobu 24 hodin     | Po dobu ≤ 6 hodin     |
| Hodiny po zahájení infuze MTX | Práh plazmatické koncentrace MTX (μmol) |                      |                       |
| 24 hodin                      | -                                       | -*                   | ≥ 50                  |
| 36 hodin                      | -                                       | ≥ 30                 | ≥ 30                  |
| 42 hodin                      | -                                       | ≥ 10                 | ≥ 10                  |

|                 |          |          |          |
|-----------------|----------|----------|----------|
| <b>48 hodin</b> | $\geq 5$ | $\geq 5$ | $\geq 5$ |
|-----------------|----------|----------|----------|

\*začnete podpůrnou péčí, když bude  $\geq 120 \mu\text{mol}$ ".

Lze zvážit i další, níže uvedený, návod pro podávání glukarpidázy pacientům, kteří dostávají krátké infuzní režimy MTX:

| <b>Dávka MTX:</b>             | <b>3–3,5 g/m<sup>2</sup></b>                         | <b>5 g/m<sup>2</sup></b> |
|-------------------------------|--|--------------------------|
| Hodiny po zahájení infuze MTX | Práh plazmatické koncentrace MTX ( $\mu\text{mol}$ ) |                          |
| <b>24 hodin</b>               | $\geq 20$  | -                        |
| <b>36 hodin</b>               | -  | $\geq 10$                |
| <b>48 hodin</b>               | $\geq 5$   | $\geq 6$                 |

### Dávkování

Doporučená dávka je jednorázová dávka 50 jednotek na kilogram (kg) bolusovou intravenózní (i.v.) injekcí během 5 minut.

Jakmile je stanovena diagnóza opožděné eliminace methotrexátu (MTX) nebo riziko toxicity MTX, má být glukarpidáza podána bez prodlení; u pacientů s opožděnou eliminací MTX je optimální časové okno pro podání do 48 – 60 hodin od zahájení infuze vysoké dávky MTX. Kyselina folinová, známá také jako leukovorin, je kompetitivním substrátem glukarpidázy, který může soutěžit o vazebná místa MTX (viz také bod 4.5). Proto se doporučuje, aby kyselina folinová nebyla podávána v průběhu 2 hodin před nebo po podání glukarpidázy, aby se minimalizovala případná interakce.

Intracelulární MTX bude i nadále inhibovat redukci folátu na jeho aktivní formu po podání glukarpidázy, proto bude kyselina folinová i nadále potřebná nejdříve 2 hodiny po podání glukarpidázy, aby se doplnil intracelulární zdroj biologicky aktivního folátu (viz také bod 4.4).

### Zvláštní populace

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Studie farmakokinetiky glukarpidázy za nepřítomnosti MTX u 4 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$ ) ukázala, že průměrné farmakokinetické parametry byly podobné těm, které byly pozorovány u zdravých subjektů.

Na základě toho se u pacientů s poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava dávky glukarpidázy.

#### *Pediatrická populace*

U pediatrické populace není nutná žádná úprava dávky. Viz bod 4.4.

### Způsob podání

Před použitím rekonstituujte jednu injekční lahvičku přípravku Voraxaze 1 000 jednotek 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného. Rekonstituci proveďte bezprostředně před použitím (dále neřeďte). Přípravek se má podat intravenózně bolusovou intravenózní injekcí v průběhu 5 minut.

Po rekonstituci 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného bude 1 ml obsahovat 1 000 jednotek glukarpidázy.

K odebrání roztoku z injekčních lahviček se má použít injekční stříkačka vhodná k odebírání malých objemů. Nemusí být vždy možné odebrat z injekční lahvičky celý 1 ml, ale odebrání alespoň 0,90 ml z lahvičky poskytne dostatečné množství glukarpidázy pro účely dávkování.

Před podáním a po podání propláchněte intravenózní linku.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

## Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## Pediatrická populace

Formální hodnocení vlivu věku na farmakokinetiku glukarpidázy nebylo provedeno.

U dětí mladších 28 dnů nejsou k dispozici žádné údaje.

Je důležité změřit výchozí plazmatické koncentrace MTX a renální funkce a pokračovat v jejich sledování během léčby vysokými dávkami MTX, jak je popsáno níže.

Pro měření koncentrací MTX po podání glukarpidázy se doporučuje metoda vysokoúčinné chromatografie (HPLC). Současné imunoanalýzy jsou nespolehlivé pro vzorky odebrané po podání glukarpidázy, protože kyselina 4-deoxy-4-amino-N<sup>10</sup>-methylpteroová (DAMPA), neaktivní metabolit MTX vznikající po podání glukarpidázy, interferuje s měřením koncentrace MTX. Tato interference vede k nadhodnocení koncentrace MTX. Účinek interference DAMPA se s postupem času snižuje, jak se DAMPA eliminuje.

Koncentrace DAMPA u pacientů léčených glukarpidázou klesaly s průměrným biologickým poločasem 8,6 hodiny. U většiny pacientů klesly koncentrace DAMPA pod 1 µmol/l do 48 hodin po podání glukarpidázy. V klinických studiích byly u malé části pacientů (≤ 3 %) pozorovány koncentrace DAMPA vyšší než 1 µmol/l po 3 dnech.

Při absenci specifitějšího HPLC testu se doporučuje, aby dávka kyseliny folinové použitá v období 48 hodin po podání glukarpidázy byla založena na koncentraci MTX ze vzorku odebraného před podáním glukarpidázy. Během 48 hodin po podání glukarpidázy nemusí být koncentrace MTX stanovené imunoanalýzou spolehlivé při použití ke sledování opětovného vzestupu koncentrace a je třeba zvážit potvrzující údaje z HPLC.

Po 48 hodinách od podání glukarpidázy budou výsledky imunoanalýzy u většiny pacientů spolehlivé, a proto je lze použít k úpravě dávky kyseliny folinové nebo k monitorování zda nedošlo k opětovnému zvýšení koncentrace. V klinických studiích mělo ~9 % pacientů s výchozí koncentrací MTX ≥ 50 µmol/l hladiny DAMPA vyšší než 1 µmol/l déle než 4 dny.

V souladu s místními pokyny má pokračovat rutinní monitorování plazmatických koncentrací MTX.

Glukarpidáza nedokáže zvrátit již existující poškození ledvin nebo selhání ledvin, ke kterému dochází v důsledku podávání MTX, ale odstraňuje MTX, aby se snížilo riziko vzniku další renální toxicity. Proto má být na začátku podávání MTX zahájena další podpůrná péče, včetně hydratace a alkalizace moči, a má se v ní pokračovat v souladu s místními pokyny pro léčbu.

Po podání glukarpidázy jsou možné hypersenzitivní reakce alergického typu, viz bod 4.8.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Glukarpidáza může snížit koncentraci kyseliny folinové, což může snížit účinek záchranné léčby kyselinou folinovou, pokud není dávkována podle doporučení (viz bod 4.2).

Glukarpidáza může také snižovat koncentrace jiných folátových analogů nebo inhibitorů metabolismu analogů folátu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Údaje o podávání glukarpidázy těhotným ženám nejsou k dispozici. Glukarpidáza se podává v kombinaci s MTX, který je v těhotenství kontraindikován. Vzhledem k tomu, že užívání MTX, genotoxické a teratogenní látky, je nezbytnou podmínkou pro použití glukarpidázy, nepředpokládá se, že by tento léčivý přípravek představoval další riziko pro pacienty, kteří již MTX užívají. Studie reprodukční toxicity glukarpidázy u zvířat nebyly provedeny. Není známo, zda glukarpidáza způsobuje škodlivé účinky během těhotenství a/nebo na plod/novorozence nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnost. Glukarpidáza se má těhotným ženám podávat pouze v případě, že je to jednoznačně nutné.

### Kojení

Není známo, zda se glukarpidáza/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání glukarpidázy.

### Fertilita

Údaje o vlivu glukarpidázy na lidskou plodnost nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie fertility na zvířatech nebyly provedeny. Není známo, zda glukarpidáza ovlivňuje plodnost.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a používat stroje

Glukarpidáza nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími souvisejícími nežádoucími účinky byly pocit pálení (<1 %), bolest hlavy (<1 %), parestezie (2 %), zrudnutí (2 %), pocit horka (<1 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované na základě kombinace souhrnných údajů z klinických studií (489 pacientů) a hlášených nežádoucích účinků v období po uvedení přípravku na trh. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd systémových orgánů a kategorií četnosti definovaných podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ). V rámci každé skupiny četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u glukarpidázy**

| Třída systémových orgánů                   | Četnost      | Nežádoucí účinky                         |
|--|--------------|--|
| Poruchy imunitního systému                 | Vzácné       | hypersenzitivita                         |
|  | Velmi vzácné | anafylaktická reakce                     |
| Poruchy nervového systému                  | Méně časté   | pocit pálení, bolest hlavy, parestezie   |
|  | Vzácné       | hypestezie, somnolence, třes             |
| Srdeční poruchy                            | Velmi vzácné | tachykardie                              |
| Cévní poruchy                              | Méně časté   | nával horka se zrudnutím                 |
|  | Vzácné       | hypotenze                                |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Vzácné       | pleurální výpotek, pocit staženého hrdla |

|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Gastrointestinální poruchy                | Vzácné       | bolest v horní části břicha, průjem, nauzea, zvracení |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň              | Vzácné       | pruritus, vyrážka                                     |
|   | Velmi vzácné | léková erupce, kožní reakce                           |
| Poruchy ledvin a močových cest            | Velmi vzácné | krystalurie*  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Méně časté   | pocit horka   |
|   | Vzácné       | pyrexie, rebound fenomén                              |
|   | Velmi vzácné | reakce v místě infuze                                 |

\*Preferovaným termínem je krystalurie; nežádoucí účinek se týká krystalurie DAMPA

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Jako u každého intravenózního proteinového přípravku jsou možné reakce související s infuzí nebo hypersenzitivní reakce.

Doporučuje se, aby byli pacienti sledováni kvůli příznakům anafylaxe a akutní alergické reakce. Při podávání glukarpidázy musí být k dispozici lékařská pomoc.

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje možnost imunogenity. U 205 pacientů, kteří dostali jednu (n=176), dvě (n=27) nebo tři (n=2) dávky glukarpidázy, byly hodnoceny protilátky proti glukarpidáze. Po podání mělo detekovatelné protilátky proti glukarpidáze čtyřicet tři z těchto 205 pacientů (21 %), z nichž 32 dostalo 1 dávku a 11 dostalo 2 nebo 3 dávky glukarpidázy. Titry protilátek byly stanoveny pomocí přemostujícího enzymatického imunosorbentního testu (bridging ELISA) na protilátky proti glukarpidáze. Neutralizační protilátky byly zjištěny u 22 ze 43 pacientů, kteří byli pozitivní na protilátky vázající se na glukarpidázu.

#### Pediatrická populace

Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s glukarpidázou se u dětských a dospělých pacientů nelišil.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení uvedeného v Dodatku V**.

### **4.9 Předávkování**

Bezpečnostní profil devíti pacientů, kteří v klinických studiích obdrželi nejvyšší dávky přípravku Voraxaze (jednorázová dávka v rozmezí 90,9 – 188,7 U/kg a/nebo kumulativní dávka v rozmezí 150,0 – 201,8 U/kg), byl podobný bezpečnostnímu profilu všech pacientů.

V případě předávkování se doporučuje přerušit podávání glukarpidázy, pacienty je třeba sledovat a poskytnout jim vhodnou podpůrnou péči.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby, ATC kód: V03AF09.

#### Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Glukarpidáza je rekombinantní bakteriální enzym, který hydrolyzuje karboxylový koncový zbytek glutamátu z kyseliny listové a strukturně příbuzných molekul, jako je například MTX. Glukarpidáza přeměňuje MTX na jeho neaktivní metabolity DAMPA a glutamát. Vzhledem k tomu, že DAMPA i glutamát jsou metabolizovány játry, poskytuje glukarpidáza alternativní cestu eliminace MTX u pacientů s poruchou funkce ledvin během léčby vysokými dávkami MTX.

Vzhledem ke své velké molekulové velikosti glukarpidáza neprochází buněčnou membránou, a proto nepůsobí proti intracelulárním antineoplastickým účinkům vysokých dávek MTX.

### Klinická účinnost

Účinnost glukarpidázy byla hodnocena ve čtyřech otevřených multicentrických studiích, které byly provedeny v rámci tzv. „compassionate use“, s jedním ramenem a u pacientů se zpožděnou eliminací MTX v důsledku renální dysfunkce. Jako primární cílový parametr v klinických studiích bylo klinicky významné snížení (CIR) koncentrace MTX a vycházel z údajů z centrálně vyhodnocované HPLC MTX. Pacient byl považován za pacienta, který dosáhl CIR, pokud všechny centrálně vyhodnocované plazmatické koncentrace HPLC MTX po první dávce glukarpidázy byly  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ .

Ve studii 001 bylo v bezpečnostní populaci 44 pacientů a patientek (medián věku 53,0 let; rozmezí 10 – 78 let), kterým byl podán medián dávky 50 U/kg (rozmezí 9,80 až 58,14 U/kg). Z 28 pacientů s centrálně vyhodnocovanými údaji HPLC dosáhlo CIR 85,7 % (95% IS: 68,5 % až 94,3 %).

Ve studii 002 bylo v bezpečnostní populaci 214 pacientů a patientek (medián věku 17,0 let; rozmezí 0 – 82 let), kterým byl podán medián dávky 49,23 U/kg (rozmezí 10,87 až 63,73 U/kg). Z 84 pacientů s centrálně vyhodnocovanými údaji HPLC dosáhlo CIR 54,8 % (95% IS: 44,2 % až 65,0 %).

Ve studii 003 bylo v bezpečnostní populaci 69 pacientů a patientek (medián věku 15,0 let; rozmezí 0 – 71 let), kterým byl podán medián dávky 50 U/kg (rozmezí 16,64 až 100 U/kg). Z 30 pacientů s centrálně vyhodnocovanými údaji HPLC dosáhlo CIR 66,7 % (95% IS: 48,8 % až 80,8 %).

Ve studii 006 bylo v bezpečnostní populaci 149 pacientů a patientek (medián věku 18,0 let; rozmezí 10 – 78 let), kterým byl podán medián dávky 48,73 U/kg (rozmezí 17,86 až 98,04 U/kg). Z 27 pacientů s centrálně vyhodnocovanými údaji HPLC dosáhlo CIR 51,9 % (95% IS: 34,0 % až 69,3 %).

Celkem 169 pacientů bylo zařazeno do sdružené populace s centrálně vyhodnocovanou HPLC MTX a dostalo medián počáteční dávky 50 jednotek/kg (rozmezí 11 až 60 jednotek/kg). CIR dosáhlo 61,5 % (95% IS: 54,0 % až 68,5 %) pacientů v populaci s centrálně vyhodnocovanou HPLC MTX, která přetrvávala až 8 dní. Do 15 minut po podání glukarpidázy došlo k mediánu snížení koncentrace MTX o  $> 98 \%$ .

Rebound fenomén (definovaný jako zvýšení koncentrace MTX nejméně o  $1 \mu\text{mol/l}$  a nejméně dvojnásobek nadiru po glukarpidáze) se vyskytl u 19,4 % pacientů v populaci s centrálně vyhodnocovanou HPLC MTX. Celkem polovina pacientů s reboundem fenoménem měla maximální absolutní zvýšení koncentrace MTX mezi 1 a  $2 \mu\text{mol/l}$  a pouze u 1 pacienta bylo zvýšení  $> 10 \mu\text{mol/l}$  (tento pacient měl před glukarpidázou koncentraci MTX  $165,86 \mu\text{mol/l}$  a dostal dávku glukarpidázy 10,53 U/kg). U 4 pacientů, u nichž došlo k rebound fenoménu po první dávce glukarpidázy a kteří dostali druhou dávku glukarpidázy, došlo k mediánu snížení koncentrace MTX o 84 % a 2 dosáhli CIR.

Ze 410 pacientů v souhrnné populaci hodnotitelné z renálního hlediska (pacienti, u nichž byla alespoň jednou hodnocena funkce ledvin po glukarpidáze), u nichž se v době před glukarpidázou objevila běžná kritéria toxicity sérového kreatininu (sCr) stupně  $\geq 2$ , se 262 (63,9 %) pacientů zotavilo na stupeň 0 nebo 1. V populaci hodnotitelné z renálního hlediska došlo k 3,5násobnému zvýšení průměrné koncentrace sCr z hodnoty před podáním MTX na výchozí stav před podáním glukarpidázy (0,79 mg/dl až 2,79 mg/dl). Po podání glukarpidázy sCr nadále stoupal (průměrné zvýšení o 0,24 mg/dl za tři dny), poté začal klesat. Průměrná hodnota sCr ve 22. dni byla 1,27 mg/dl. U 258 pacientů, u nichž bylo možné vypočítat počet dnů do zotavení, byl medián doby do zotavení 12,5 dne (rozmezí 1 – 213 dnů).

### Pediatrická populace

Souhrnná databáze klinické bezpečnosti glukarpidázy zahrnuje údaje o 232 pacientech ve věku do 17 let. V rámci populace s centrálně vyhodnocovanou HPLC MTX dosáhlo CIR 0 % (0/1) pacientů ve věku  $\geq 28$  dní až < 2 roky (podskupina kojenců), 31,3 % (5/16) pacientů ve věku  $\geq 2$  až < 12 let (podskupina dětí) a 49,1 % (27/55) pacientů ve věku  $\geq 12$  až < 18 let. Ve všech pediatrických podskupinách došlo do 15 minut po podání glukarpidázy k mediánu snížení koncentrace MTX o  $\geq 95$  %.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován a z etických důvodů nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika glukarpidázy v nepřítomnosti MTX byla studována u 8 zdravých osob po podání glukarpidázy 50 jednotek/kg formou intravenózní injekce během 5 minut. Aktivita glukarpidázy v séru byla měřena enzymatickým testem a koncentrace celkové glukarpidázy v séru byla měřena enzymově vázaným imunosorbčním testem (ELISA). Průměrná maximální koncentrace v séru ( $C_{\max}$ ) byla 3,3  $\mu\text{g/ml}$  a průměrná plocha pod křivkou ( $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) byla 23,3  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Farmakokinetické parametry odvozené z celkových koncentrací glukarpidázy v séru byly podobné těm, které byly získány z hladin aktivity glukarpidázy v séru, s výjimkou eliminačního poločasu, jak je popsáno níže.

Klinicky relevantní kumulace glukarpidázy po opakované injekci v rámci cyklu MTX nebyla pozorována.

### Distribuce

Průměrný distribuční objem ( $V_d$ ) byl 3,55 l.

### Biotransformace

Přípravek je enzym, a tedy protein. Metabolismus takových přípravků zahrnuje rozklad na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny, a proto jsou metabolické cesty obecně známé. Klasické biotransformační studie proto nejsou nutné a nebyly provedeny.

Schopnost hlavního metabolitu vznikajícího působením glukarpidázy na MTX (DAMPA) indukovat nebo inhibovat izoenzymy metabolizující CYP450 byla zkoumána *in vitro*, což odhalilo možnou indukci enzymů CYP1A2 a CYP2C9. Mírná indukce by se dala očekávat pouze u menšiny pacientů, kteří mají nejvyšší expozici DAMPA.

### Eliminace

Sérová aktivita glukarpidázy klesala s průměrným poločasem eliminace ( $t_{1/2}$ ) 5,6 hodiny a celková koncentrace glukarpidázy v séru klesala s průměrným  $t_{1/2}$  9 hodin. Průměrná systémová clearance (CL) byla 7,5 ml/min.

### Zvláštní populace

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Studie farmakokinetiky glukarpidázy bez MTX u 4 subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$  ml/min) ukázala, že průměrné farmakokinetické parametry byly podobné těm, které byly pozorovány u zdravých subjektů.

Na základě toho se u pacientů s poruchou funkce ledvin nedoporučuje žádná úprava dávky glukarpidázy.



### *Pediatrická populace*

Formální hodnocení vlivu věku na farmakokinetiku glukarpidázy nebylo provedeno.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Obecně byly účinky v neklinických studiích pozorovány při expozicích, které byly považovány za dostatečně přesahující maximální expozici u člověka, což naznačuje malý význam pro klinické použití.

Karcinogenní, genotoxický a reprodukční toxický potenciál glukarpidázy nebyl studován.

Ve 14denní studii na psech bylo zaznamenáno snížení počtu krevních destiček a intravenózní dávky ekvivalentní dávám u člověka na úrovni 278 a 1389 jednotek/kg byly spojeny s rostoucí závažnou toxicitou související s dávkou, která vedla k úmrtí nebo předčasné eutanázii.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Laktóza

Trometamol

Dihydrát zinkum-acetátu

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky (viz bod 6.6).

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřené injekční lahvičky: 5 roky

Chemická a fyzikální stabilita při použití po rekonstituci byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek Voraxaze použit ihned po rekonstituci. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku viz bod 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

3ml injekční lahvičky ze skla třídy 1 (Ph Eur) s bromobutylovou zátkou a standardním modrým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení 1 injekční lahvička.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Jedna injekční lahvička se má rekonstituovat 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného. Rekonstituci proveďte bezprostředně před použitím (dále neřed'te). Přípravek má být podán intravenózně bolusovou intravenózní injekcí v průběhu 5 minut.

Po rekonstituci 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného bude 1 ml obsahovat 1 000 jednotek glukarpidázy. K odebrání roztoku z injekčních lahviček má být použita injekční stříkačka vhodná k odebírání malých objemů. Nemusí být vždy možné odebrat z injekční lahvičky celý 1 ml, ale odebrání alespoň 0,90 ml z lahvičky poskytne dostatečné množství glukarpidázy pro účely dávkování.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paříž  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1586/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11 Leden 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ  
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A  
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA  
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ  
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA  
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Kaneka Eurogentec S.A  
Liege Science Park  
Rue du Bois Saint Jean 14  
4102 Seraing  
Belgie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Portadown,  
Craigavon,  
BT63 5UA, Spojené království (Severní Irsko)

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Tato registrace byla schválena „za výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| <b>Popis</b>  | <b>Termín splnění</b>  |
|---|--|
| Za účelem dalšího charakterizování účinnosti a bezpečnosti glukarpidázy indikované ke snížení toxické plazmatické koncentrace methotrexátu u dospělých a dětí (ve věku 28 dnů a starších) se zpožděnou eliminací methotrexátu nebo s rizikem toxicity methotrexátu držitel rozhodnutí o registraci provede studii z registru pacientů s glukarpidázou, která bude provedena na pacientech se zhoršenou clearance methotrexátu podle schváleného protokolu a předloží její výsledky. | Každoroční aktualizace se předkládají při ročním přehodnocení. |

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Voraxaze 1 000 jednotek prášek pro injekční

glucarpidasum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje glucarpidasum 1 000 jednotek, která je vyráběna v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: laktózu, trometamol a dihydrát zinkum-acetátu

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekci

1 injekční lahvička

### 5. ZPŮSOB A CESTY/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání

Bezprostředně před použitím rekonstituujte 1 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (dále neřed'te).

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Paříž, Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1586/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****Injekční lahvička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Voraxaze 1 000 jednotek prášek pro injekční  
glucarpidasum  
Intravenózní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

po rekonstituci: 1 000 jednotek v 1 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Voraxaze 1000 jednotek prášek pro injekční roztok** *glucarpidasum*

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Voraxaze a k čemu se používá
2. Čemu musíte Vy nebo Vaše dítě věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Voraxaze
3. Jak bude přípravek Voraxaze podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Voraxaze uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Voraxaze a k čemu se používá**

Léčivou látkou tohoto přípravku je glukarpidáza, enzym, který rozkládá protinádorový lék methotrexát.

Přípravek Voraxaze se používá u dospělých a dětí starších 28 dnů, pokud je jim při léčbě rakoviny podáván methotrexát, ale jejich tělo není schopno se methotrexátu dostatečně rychle zbavit a hrozí u nich závažné nežádoucí účinky. Tento lék rozkládá methotrexát v krevním řečišti, čímž snižuje jeho hladinu a pomáhá tak kontrolovat nežádoucí účinky a zastavit jejich zhoršování. Působí velmi rychle a během 15 minut dokáže snížit množství methotrexátu v krvi o více než 90 %. Lék nevstupuje do buněk, takže nebrání tomu, aby methotrexát, který již vstoupil do nádorových buněk, působil na léčbu rakoviny.

#### **2. Čemu musíte Vy nebo Vaše dítě věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Voraxaze**

##### **Neužívejte přípravek Voraxaze**

- jestliže jste alergický(á) na glukarpidázu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Předtím, než Vám bude podán přípravek Voraxaze, se poradte se svým lékařem.

Tento lék Vám bude podán co nejdříve poté, co lékař rozhodne, že jej potřebujete, aby se předešlo závažným nežádoucím účinkům methotrexátu.

Tento lék sám o sobě nemůže zabránit nebo zastavit všechny nežádoucí účinky vysokých dávek methotrexátu a podle potřeby Vám bude poskytnuta i další léčba a podpůrná péče.

Je důležité, aby Váš lékař věděl, kolik methotrexátu je ve Vaší krvi a jak dobře pracují Vaše ledviny. Toto se zkontroluje pomocí testů, které Vám budou provedeny před léčbou a po ní.

##### **Děti a dospívající**

Tento přípravek lze podávat dětem od 28 dnů věku. Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u dětí mladších 28 dnů nebyla stanovena.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Voraxaze**

Tento léčivý přípravek může ovlivnit množství kyseliny folinové ve Vašem těle, což je další přípravek, který Vám může lékař podat ke snížení toxicity methotrexátu. Lékař Vám preventivně upraví načasování dávek kyseliny folinové a dávek přípravku Voraxaze tak, aby mezi oběma léky byl alespoň dvouhodinový odstup. Lékař obnoví podávání kyseliny folinové nejdříve 2 hodiny po podání glukarpidázy.

Během klinických studií nebyly zaznamenány žádné další interakce (vzájemné působení) mezi tímto přípravkem a jinými léčivými přípravky.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek se používá pouze u osob, kterým již byl podán methotrexát, o němž je známo, že má škodlivé účinky na vyvíjející se plod, nebyly provedeny žádné studie, které by určily, zda tento léčivý přípravek může sám o sobě způsobit škodlivé účinky na vyvíjející se plod během těhotenství nebo zda se vylučuje do mateřského mléka.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak bude tento lék podáván**

Tento lék se podává formou injekce do žíly po dobu 5 minut. Lékař určí správnou dávku na základě Vaší hmotnosti. Doporučená dávka je 50 jednotek na kilogram tělesné hmotnosti.

Vzhledem k tomu, že je lék podáván pod lékařským dohledem, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš mnoho. Pokud si myslíte, že jste dostal(a) více, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Po léčbě tímto přípravkem budete sledován(a), zda se nezmění množství methotrexátu v krvi.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících stavů, okamžitě to sdělte svému lékaři nebo některému z pracovníků zdravotnického zařízení:

- Otok hrdla, svírání na hrudi, potíže s dýcháním
- Otok rukou, chodidel, obličeje, rtů nebo úst
- Vyrážka, při které může nebo nemusí být zarudnutí a otok obličeje
- Třes nebo zimnice bez horečky

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z výše uvedených příznaků, může se jednat o závažnou alergickou reakci, která vyžaduje naléhavou lékařskou pomoc. Tyto nežádoucí účinky (alergické reakce) jsou velmi vzácné, a pokud se vyskytnou, obvykle se objeví v den léčby.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které jsou rovněž vzácné, ale byly hlášeny během léčby tímto přípravkem, informujte o tom co nejdříve svého lékaře nebo některého ze zdravotnických pracovníků:

- Horečka
- Bolest hlavy
- Pocit brnění nebo píchání na kůži („mravenčení“)
- Pocit pálení na kůži

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli jiné nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, informujte o tom svého lékaře nebo některého ze zdravotnických pracovníků.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Hlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto léčivého přípravku.

#### **5. Jak Voraxaze uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento lék Vám bude podáván pod lékařským dohledem. Uchovává se při teplotě 2 až 8 °C a nesmí se skladovat v mrazničce.

Použitelnost do data: Tento léčivý přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce a vnější krabičce. Lékárník to zkontroluje před výdejem.

#### **6. Obsah balení a další informace**

##### **Co přípravek Voraxaze obsahuje**

Léčivou látkou je glucarpidasum.

Voraxaze obsahuje laktózu, trometamol a dihydrát zinkum-acetátu.

##### **Jak Voraxaze vypadá a co obsahuje toto balení**

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku, obsahující bílý nebo téměř bílý lyofilizovaný prášek, který je třeba rekonstituovat 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného (není součástí balení).

##### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Název a adresa držitele rozhodnutí o registraci

SERB SAS

40 Avenue George V

75008 Paříž

Francie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate,

Portadown,

Craigavon,

BT63 5UA, Spojené království (Severní Irsko)

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

##### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jedna injekční lahvička přípravku Voraxaze má být rekonstituována 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného. Rekonstituci proveďte bezprostředně před použitím (dále neřeďte). Přípravek má být podán intravenózně bolusovou intravenózní injekcí v průběhu 5 minut.

Po rekonstituci 1 ml sterilního 0,9% roztoku chloridu sodného bude 1 ml obsahovat 1 000 jednotek glukarpidázy. K odebrání roztoku z injekčních lahviček má být použita injekční stříkačka vhodná k odebrání malých objemů. Nemusí být vždy možné odebrat z injekční lahvičky celý 1 ml, ale odebrání alespoň 0,90 ml z lahvičky poskytne dostatečné množství glukarpidázy pro účely dávkování.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **PŘÍLOHA IV**

**ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH  
OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**



### **Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:**

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.