

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Voraxaze 1000 jedinica prašak za otopinu za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida jedna bočica nominalno sadrži 1000 jedinica glukarpidaze*.

*Proizvedeno u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Voraxaze je indiciran za snižavanje toksične koncentracije metotreksata u plazmi u odraslih i djece (u dobi od 28 dana i starijih) s odgođenom eliminacijom metotreksata ili s rizikom od toksičnosti metotreksata.

4.2 Doziranje i način primjene

Glukarpidaza je namijenjena za primjenu pod liječničkim nadzorom.

Kako bi se uzele u obzir sve doze metotreksata (MTX) te trajanja infuzija koje bi se mogle dati bolesniku preporučuje se uporaba lokalnih protokola liječenja ili smjernica ako su dostupni kako bi se odredilo kada se glukarpidaza treba primijeniti.

Preporuke za intervenciju s glukarpidazom razmatraju se kada su koncentracije metotreksata u plazmi veće od dvije standardne devijacije od prosječne očekivane krivulje izlučivanja metotreksata. Također, glukarpidazu je optimalno primijeniti unutar 60 sati od početka infuzije visoke doze metotreksata (engl. *High-dose MTX*, HDMTX) jer nakon toga možda neće biti moguće spriječiti po život opasne toksičnosti. Međutim, klinički podaci pokazuju da glukarpidaza nastavlja biti učinkovita nakon tog vremenskog okvira.

Preporuke za intervenciju s glukarpidazom detaljno su opisane u nastavku:

Doza metotreksata:	$\leq 1 \text{ g/m}^2$	$1-8 \text{ g/m}^2$	$8-12 \text{ g/m}^2$
Trajanje infuzije:	Tijekom 36-42 sata	Tijekom 24 sata	Tijekom ≤ 6 sati
Sati nakon početka infuzije metotreksata	Granične vrijednosti metotreksata u plazmi (μM)		
24 sata	-	.*	≥ 50
36 sati	-	≥ 30	≥ 30
42 sata	-	≥ 10	≥ 10
48 sati	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*počnite sa suportivnom skrbi kad je $\geq 120 \mu\text{m}$

Kao daljnje smjernice za bolesnike s režimom doziranja metotreksata u kratkim infuzijama, primjena glukarpidaze može se razmotriti kako je detaljno opisano u nastavku:

Doza metotreksata	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Sati nakon početka infuzije MTX	Granične vrijednosti koncentracije MTX (μM)	
24 sata	≥ 20	-
36 sati	-	≥ 10
48 sati	≥ 5	≥ 6

Doziranje

Preporučena doza je jedna doza od 50 jedinica po kilogramu (kg) intravenskom bolus injekcijom (i.v.) tijekom 5 minuta.

Nakon dijagnoze odgođene eliminacije metotreksata (MTX) ili utvrđivanja rizika od toksičnosti MTX-a, glukarpidazu treba primijeniti bez odgađanja; za bolesnike s odgođenom eliminacijom MTX-a optimalni vremenski okvir za primjenu je unutar 48 do 60 sati od početka infuzije visoke doze MTX-a. Folinatna kiselina, poznata i kao leukovorin, je kompetitivni supstrat glukarpidaze koji se može natjecati za vezna mjesta metotreksata (vidjeti također dio 4.5). Stoga se ne preporučuje primjena folinatne kiseline unutar 2 sata prije ili nakon primjene glukarpidaze kako bi se potencijalna interakcija svela na minimum.

Unutarstanični MTX će nakon primjene glukarpidaze nastaviti inhibirati redukciju folata u njegov aktivni oblik, tako da će folinatna kiselina i dalje biti potrebna, ne ranije od 2 sata nakon primjene glukarpidaze, kako bi se nadopunio unutarstanični izvor biološki aktivnog folata (vidjeti također dio 4.4).

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja farmakokinetike glukarpidaze u odsutnosti MTX-a na 4 ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) pokazale su da su prosječni farmakokinetički parametri bili slični onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Na temelju toga, ne preporučuje se prilagodba doze glukarpidaze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija:

Nije potrebna prilagodba doze u pedijatrijskoj populaciji. Vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Sadržaj jedne bočice Voraxaze 1000 jedinica potrebno je prije uporabe rekonstituirati s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida. Rekonstituciju je potrebno napraviti neposredno prije primjene (dobivenu otopinu nemojte dalje razrjeđivati). Otopinu treba primijeniti intravenskom bolus injekcijom tijekom 5 minuta.

Nakon rekonstitucije s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida jedan ml dobivene otopine lijeka sadrži 1000 jedinica glukarpidaze.

Potrebno je koristiti štrcaljku prikladnu za izvlačenje malih volumena otopine iz bočica. Možda neće uvijek biti moguće izvući cijeli 1 ml iz bočice, ali izvlačenje barem 0,90 ml iz bočice osigurati će odgovarajuću količinu glukarpidaze za potrebe doziranja.

Prije i nakon primjene isperite intravensku liniju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Pedijatrijska populacija:

Nisu provedena formalna ispitivanja učinka dobi na farmakokinetiku glukarpidaze.

Nema dostupnih podataka u djece mlađe od 28 dana.

Važno je mjeriti početne koncentracije MTX u plazmi i bubrežnu funkciju te ih nastaviti pratiti tijekom liječenja visokom dozom MTX-a kako je opisano u nastavku.

Metoda kromatografije visoke učinkovitosti (HPLC) preporučuje se za mjerenje koncentracija MTX-a nakon primjene glukarpidaze. Trenutno dostupni imunološki testovi nisu pouzdani za uzorke prikupljene nakon primjene glukarpidaze zbog 4-deoksi-4-amino-N¹⁰-metilpteroatne kiseline (DAMPA), neaktivnog metabolita MTX-a koji nastaje nakon primjene glukarpidaze i ometa mjerenje koncentracije MTX-a. Ta interferencija uzrokuje pogreške mjerenja koja precjenjuju koncentracije MTX-a. Učinak interferencije DAMPA oslabit će s vremenom kako se DAMPA eliminira iz organizma.

Koncentracije DAMPA u bolesnika liječenih glukarpidazom pale su unutar prosječnog poluvijeka od 8,6 sati. Kod većine bolesnika koncentracije DAMPA pale su ispod 1 µmol/l unutar 48 sati od primjene glukarpidaze. U kliničkim ispitivanjima, koncentracije DAMPA iznad 1 µmol/l uočene su nakon 3 dana kod malog broja bolesnika (≤3 %).

U odsutnosti specifičnijeg HPLC testa preporučuje se da se doza folinatne kiseline, koja se primjenjuje u 48-satnom razdoblju nakon glukarpidaze temelji na koncentraciji MTX-a iz uzorka uzetog prije primjene glukarpidaze. Unutar 48 sati nakon primjene glukarpidaze koncentracije MTX-a određene imunotestom možda se neće moći pouzdano koristiti za praćenje povratnog učinka te je potrebno uzeti u obzir potvrdne podatke dobivene HPLC-om.

Više od 48 sati nakon primjene glukarpidaze, rezultati imunotesta biti će pouzdani u većina bolesnika te se mogu koristiti za prilagodbu doze folinatne kiseline ili praćenje povratnog učinka. U kliničkim ispitivanjima približno 9 % bolesnika s početnom koncentracijom MTX-a ≥ 50 µmol/l imalo je razine DAMPA koje su se zadržale iznad 1 µmol/l dulje od 4 dana.

Rutinsko praćenje koncentracija MTX-a u plazmi treba se nastaviti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama.

Glukarpidaza ne mijenja postojeće oštećenje bubrega ili zatajenje bubrega koje se javlja kao posljedica primjene MTX-a već uklanja MTX kako bi se smanjio rizik od održavanja daljnje bubrežne toksičnosti. Stoga je potrebno započeti s ostalom potpornom skrbi uključujući hidrataciju i alkalizaciju urina prilikom započinjanja terapije MTX-om te nastaviti u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama.

Reakcije alergijske preosjetljivosti moguće su nakon primjene glukarpidaze, vidjeti dio 4.8.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Glukarpidaza može smanjiti koncentraciju folinatne kiseline, što može smanjiti terapijski učinak folinatne kiseline (engl. *folinic acid rescue*) osim ako se doziranje ne provodi prema preporukama (pogledajte dio 4.2).

Glukarpidaza može također smanjiti koncentracije drugih analoga folata ili analoga folata koji su metabolički inhibitori.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni glukarpidaze u trudnica. Glukarpidaza se primjenjuje u kombinaciji s MTX-om, koji je kontraindiciran u trudnoći. S obzirom da je primjena MTX-a, genotoksičnog i teratogenog lijeka preduvjet za uporabu glukarpidaze, ne smatra se da lijek predstavlja dodatni rizik za bolesnike koji već primaju MTX. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti glukarpidaze na životinjama. Nije poznato ima li glukarpidaza štetne učinke tijekom trudnoće i/ili na fetus/novorođenče ili da li utječe na sposobnost reprodukcije. Glukarpidaza se smije davati trudnicama samo ako je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se glukarpidaza ili njezini metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je donijeti odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati od liječenja glukarpidazom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka ili su podaci o utjecaju glukarpidaze na plodnost kod ljudi ograničeni. Nisu provedena ispitivanja utjecaja glukarpidaze na plodnost životinjama. Nije poznato utječe li glukarpidaza na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Glukarpidaza nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s glukarpidazom bile su osjećaj žarenja (<1 %), glavobolja (<1 %), parestezija (2 %), navale crvenila (2 %) i osjećaj vrućine (<1 %).

Tablični sažetak nuspojava

Tablica 1 prikazuje sažetak nuspojava koji je kombinacija nuspojava zabilježenih u objedinjenim kliničkim ispitivanjima (489 bolesnika) te nuspojava prijavljenih u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave prijavljene s glukarpidazom

Klasifikacija sustava organa	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Preosjetljivost
	Vrlo rijetko	Anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Osjećaj žarenja, glavobolja, parestezija
	Rijetko	Hipostezija, somnolencija, tremor
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Tahikardija
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale crvenila
	Rijetko	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Rijetko	Pleuralna efuzija, stezanje u grlu
Poremećaji probavnog sustava	Rijetko	Bol u gornjem dijelu abdomena, proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	Pruritus, osip
	Vrlo rijetko	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, kožna reakcija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Kristalurija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Osjećaj vrućine
	Rijetko	Pireksija, povratni učinak
	Vrlo rijetko	Reakcija na mjestu infuzije

*Kristalurija je preporučeni pojam; nuspojava se odnosi na DAMPA kristaluriju

Opis odabranih nuspojava

Kao i kod bilo kojeg intravenskog proteinskog lijeka, moguće su reakcije povezane s infuzijom ili reakcije preosjetljivosti.

Preporučuje se praćenje bolesnika zbog mogućih znakova i simptoma anafilaksije i akutne alergijske reakcije. Medicinska pomoć mora biti lako dostupna prilikom primjene glukarpidaze.

Kao i kod svih proteinskih lijekova postoji potencijal za imunogenost. Ukupno 205 bolesnika koji su primili jednu (n=176), dvije (n=27) ili tri (n=2) doze glukarpidaze procijenjene su na prisutnost protutijela na glukarpidazu. Od 205 bolesnika 43 (21%) su nakon primjene lijeka imala protutijela na glukarpidazu od kojih su 32 primila 1 dozu, a 11 ih je primilo 2 ili 3 doze glukarpidaze. Titri protutijela određeni su uporabom enzimski povezanog imunosorbentnog testa (ELISA) za protutijela na glukarpidazu. Neutralizirajuća protutijela uočena su u 22 od 43 bolesnika koji su testirani pozitivni na ta protutijela.

Pedijatrijska populacija

Incidencija štetnih događaja povezanih s glukarpidazom nije se razlikovala između pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Prijavljivanje sumnji na nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Sigurnosni profil devet bolesnika koji su primili najviše doze Voraxaze u kliničkim ispitivanjima (raspon pojedinačnih doza od 90,9 do 188,7 jedinica/kg i/ili kumulativni raspon doza od 150 do 201,8 jedinica/kg) bio je sličan sigurnosnom profilu svih bolesnika.

U slučaju predoziranja preporučuje se prekinuti doziranje glukarpidaze, a bolesnike treba promatrati te osigurati odgovarajuću potpunu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Detoksificirajući lijekovi kod antineoplastičnog liječenja, ATK oznaka: V03AF09.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Glukarpidaza je rekombinantni bakterijski enzim koji hidrolizira karboksi-terminalni glutamatni ostatak iz folatne kiseline te strukturno srodne molekule poput MTX-a. Glukarpidaza pretvara MTX u njegove neaktivne metabolite DAMPA i glutamat. S obzirom da se DAMPA i glutamat metaboliziraju u jetri, glukarpidaza pruža alternativni put za eliminaciju MTX-a kod bolesnika s bubrežnom disfunkcijom tijekom liječenja visokim dozama MTX-a.

Zbog svoje velike molekularne veličine, glukarpidaza ne prolazi staničnu membranu te se stoga ne sprječava unutarstanične antineoplastične učinke visoke doze MTX-a.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost glukarpidaze ocijenjena je u četiri otvorena, multicentrična ispitivanja milosrdne primjene lijeka, s jednom ispitivanom skupinom koju su činili bolesnici s odgođenom eliminacijom MTX-a zbog bubrežne disfunkcije. Primarna mjera ishoda u kliničkim ispitivanjima određena je kao klinički značajna redukcija (CIR) u koncentraciji MTX-a i temeljila se na centralno (centralni laboratorij) dobivenim podacima HPLC-a za MTX. Smatra se da je bolesnik postigao CIR ako su sve centralno dobivene koncentracije MTX-a u plazmi nakon prve doze glukarpidaze iznosile $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

U ispitivanju 001, populacija za ispitivanje sigurnosti obuhvaćala je 44 muških i ženskih bolesnika (medijan dobi 53,0; raspon 10 do 78 godina) koji su primili medijan doze od 50 U/kg (raspon 9,80 do 58,14 U/kg). Od 28 bolesnika s centralno dobivenim HPLC podacima, 85,7 % (95 %-tni CI: 68,5 % do 94,3 %) postigli su CIR.

U ispitivanju 002, populacija za ispitivanje sigurnosti obuhvaćala je 214 muških i ženskih bolesnika (medijan dobi 17,0; raspon 0 do 82 godine) koji su primili medijan doze od 49,23 U/kg (raspon 10,87 do 63,73 U/kg). Od 84 bolesnika s centralno dobivenim HPLC podacima, 54,8 % (95 %-tni CI: 44,2 % do 65,0 %) postigli su CIR.

U ispitivanju 003, populacija za ispitivanje sigurnosti obuhvaćala je 69 muških i ženskih bolesnika (medijan dobi 15,0; raspon 0 do 71 godinu) koji su primili medijan doze od 50 U/kg (raspon 16,64 do 100 U/kg). Od 30 bolesnika s centralno dobivenim HPLC podacima, 66,7 % (95 %-tni CI: 48,8 % do 80,8 %) postigli su CIR.

U ispitivanju 006, populacija za ispitivanje sigurnosti obuhvaćala je 149 muških i ženskih bolesnika (medijan dobi 18,0; raspon 10 do 78 godina) koji su primili medijan doze od 48,73 U/kg (raspon 17,86 do 98,04 U/kg). Od 27 bolesnika s centralno dobivenim HPLC podacima, 51,9 % (95 %-tni CI: 34,0 % do 69,3 %) postigli su CIR.

Ukupno 169 bolesnika bili su uključeni u ovu objedinjenu populaciju s centralno dobivenim HPLC podacima za MTX te su primili medijan početne doze od 50 U/kg (raspon od 11 do 60 U/kg). CIR je postignut za 61,5 % (95 %-tni CI: 54,0 % do 68,5 %) bolesnika iz populacije s centralno dobivenim HPLC podacima za MTX, a koji je bio održan do 8 dana. Medijan smanjenja koncentracije MTX od > 98 % dogodio se unutar 15 minuta nakon primjene glukarpidaze.

Povratni učinak (definiran kao porast koncentracije MTX-a od barem 1 $\mu\text{mol/l}$ te barem dvostruka vrijednost najniže koncentracije MTX nakon primjene glukarpidaze) dogodio se u 19,4 % bolesnika iz populacije s centralno dobivenim HPLC podacima za MTX. Ukupno pola bolesnika s povratnim učinkom imalo je maksimalni apsolutni porast u koncentraciji MTX-a između 1 i 2 $\mu\text{mol/l}$, a samo je 1 bolesnik imao porast od $>10 \mu\text{mol/l}$ (ovaj bolesnik imao je prije primjene glukarpidaze koncentraciju MTX-a od 165,86 $\mu\text{mol/l}$ te je primio dozu glukarpidaze od 10,53 U/kg). Od 4 bolesnika koji su imali povratni učinak nakon prve doze glukarpidaze i primili su drugu dozu glukarpidaze, došlo je do medijana smanjenja koncentracije MTX-a od 84 % te su 2 bolesnika postigla CIR.

Od 410 bolesnika u objedinjenoj populaciji bolesnika kod kojih se mogla procijeniti bubrežna funkcija (bolesnici koji su imali barem jednu procjenu bubrežne funkcije nakon terapije glukarpidazom), a koji su prema zajedničkom kriteriju toksičnosti imali početnu (prije terapije glukarpidazom) vrijednost serumskog kreatinina ($\text{sCr} \geq 2$ stupnja, 262 (63,9 %) oporavili su se na stupanj 0 ili 1. U populaciji kod kojih se mogla procijeniti bubrežna funkcija zabilježen je porast od 3,5 puta u prosječnoj koncentraciji sCr od stanja prije MTX-a do početnih vrijednosti prije primjene glukarpidaze (0,79 mg/dl do 2,79 mg/dl). Nakon primjene glukarpidaze, sCr je nastavio rasti (prosječan porast od 0,24 mg/dl tijekom tri dana), a zatim je počeo opadati. Prosječna sCr vrijednost 22. dana iznosila je 1,27 mg/dl. Za 258 bolesnika za koje je bilo moguće izračunati dane do oporavka, medijan vremena do oporavka iznosio je 12,5 dana (raspon 1 do 213 dana).

Pedijatrijska populacija

Objedinjeni podaci iz kliničke baze podataka o sigurnosti primjene za glukarpidazu uključuju podatke od 232 bolesnika u dobi do 17 godina. Unutar populacije s centralno dobivenim HPLC podacima za MTX, 0 % (0/1) bolesnika u dobi od ≥ 28 dana do <2 godine (dojenačka podskupina), 31,3 % (5/16) bolesnika u dobi od ≥ 2 do <12 godina (dječja podskupina) te 49,1 % 27/55 bolesnika u dobi od ≥ 12 do <18 godina postiglo je CIR. Medijan smanjenja od ≥ 95 % u koncentraciji MTX dogodio se unutar 15 minuta nakon primjene glukarpidaze u svim pedijatrijskim podskupinama.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti i zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika glukarpidaze u odsutnosti MTX-a ispitivana je u 8 zdravih ispitanika nakon primjene 50 jedinica/kg glukarpidaze u obliku intravenske injekcije tijekom 5 minuta. Razine aktivnosti glukarpidaze u serumu mjerene su enzimskim testom te su ukupne koncentracije glukarpidaze u serumu mjerene ELISA testom. Prosječna maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) iznosila je 3,3 $\mu\text{g/ml}$, a prosječno područje ispod krivulje ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) iznosilo je 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokinetički parametri izvedeni iz ukupnih serumskih koncentracija glukarpidaze bili su slični onima generiranim na temelju razina aktivnosti glukarpidaze u serumu osim za poluvijek eliminacije kako što je opisano u nastavku.

Klinički značajna akumulacija glukarpidaze nakon ponovljene injekcije unutar ciklusa MTX-a nije uočena.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije (V_d) iznosio je 3,55 l.

Biotransformacija

Lijek je enzim, a time je i protein. Metabolizam takvih lijekova uključuje razgradnju na male peptide i pojedinačne aminokiseline i stoga postoji opće razumijevanje metaboličkih putova. Iz tog razloga klasična ispitivanja biotransformacije nisu potrebna te nisu provedena.

Sposobnost glavnog metabolita (DAMPA), koji nastaje djelovanjem glukarpidaze na MTX, da inducira ili inhibira CYP450 metabolizirajuće izoenzime ispitivana je *in vitro*, te je otkrivena moguća indukcija enzima CYP1A2 i CYP2C9. Umjerena indukcija bi se mogla očekivati samo kod malog broja bolesnika koji imaju najvišu izloženost DAMPA-i.

Eliminacija

Razine aktivnosti glukarpidaze u serumu opadale su s prosječnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od 5,6 sati, a ukupna serumska koncentracija glukarpidaze opadala je s prosječnim $t_{1/2}$ od 9 sati. Prosječni sistemski klirens (CL) iznosio je 7,4 ml/min.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanje farmakokinetike glukarpidaze u odsutnosti MTX-a na 4 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (CLcr <30 mL/min) pokazalo je da su prosječni farmakokinetički parametri bili slični onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Na temelju toga, ne preporučuje se prilagodba doze glukarpidaze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Nije provedena službena procjena učinka dobi na farmakokinetiku glukarpidaze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Općenito su učinci u nekliničkim ispitivanjima uočeni pri izloženostima koje se smatraju dostatno većim od maksimalne izloženosti u ljudi, ukazujući tako na malu važnost za kliničku uporabu.

Kancerogeni i genotoksični potencijal, te potencijal za reproduktivnu toksičnost glukarpidaze nisu ispitivani.

Smanjenje broja trombocita prijavljeno je u 14-dnevnom ispitivanju na psima, a intravenske doze koje odgovaraju dozama od 278 i 1389 jedinica/kg u ljudi bile su povezane s povećanjem teške toksičnosti povezane s dozom koja je rezultirala smrću ili preranom eutanazijom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza

Trometamol

Cinkov acetat dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 5 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije dokazana je tijekom 24 sata pri temperaturi od 2 °C – 8 °C. S mikrobiološkog stajališta, Voraxaze treba primijeniti odmah nakon

rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2 °C – 8 °C, osim ako se rekonstitucija ne obavlja u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

Nemojte zamrzavati.

Uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice tipa I od 3 ml (Ph.Eur) s bromobutilnim čepom i standardnim *flip-off* poklopcem plave boje.

Veličina pakiranja od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Prije uporabe, svaku bočicu treba rekonstituirati s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida. Rekonstitucija se mora napraviti neposredno prije uporabe (dobivenu otopinu nemojte dalje razrjeđivati). Otopinu treba primijeniti intravenskom bolus injekcijom tijekom 5 minuta.

Nakon rekonstitucije s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida jedan ml dobivene otopine sadrži 1000 jedinica glukarpidaze. Potrebno je koristiti štrcaljku prikladnu za izvlačenje malog volumena otopine iz bočica. Možda uvijek neće biti moguće izvući cijeli 1 ml iz bočice ali izvlačenje barem 0,90 ml iz bočice osigurava odgovarajuću količinu glukarpidaze za potrebe doziranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Pariz
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1586/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11 Siječanj 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON
DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM
OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te u svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno procijenili djelotvornosti i sigurnost glukarpidaze koja je indicirana za snižavanje toksične koncentracije metotreksata u plazmi u odraslih i djece (u dobi od 28 dana i starijih) s odgođenom eliminacijom metotreksata ili s rizikom od toksičnosti metotreksata, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate ispitivanja iz registra bolesnika koji se liječe glukarpidazom koja se moraju provesti u bolesnika s narušenim klirensom metotreksata u skladu s dogovorenim protokolom ispitivanja.	Godišnja ažuriranja treba predavati u vrijeme ponovnih godišnjih procjena.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Voraxaze 1000 jedinica prašak za otopinu za injekciju
glukarpidaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 1000 jedinica glukarpidaze koja je proizvedena u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu, trometamol i cinkov acetat dihidrat

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu
Neposredno prije primjene rekonstituirajte s 1 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml za injekciju (dobivenu otopinu nemojte dalje razrjeđivati).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB SAS, 32 rue de Monceau, 75008 Pariz, Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1586/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

<Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.>

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Voraxaze 1000 jedinica prašak za injekciju
glukarpidaza
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Nakon rekonstitucije: 1000 jedinica u 1 ml

6. OSTALO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Voraxaze 1000 jedinica prašak za otopinu za injekciju *glukarpidaza*

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Voraxaze i za što se koristi
2. Što Vi ili Vaše dijete morate znati prije nego primite Voraxaze
3. Kako će se Voraxaze primjenjivati
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Voraxaze
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Voraxaze i za što se koristi

Djelatna tvar u ovom lijeku je glukarpidaza, enzim koji razgrađuje metotreksat, lijek protiv raka.

Voraxaze se koristi kod odraslih i djece starije od 28 dana života ako im se daje metotreksat za liječenje karcinoma, ali njihov organizam nije u stanju izlučiti metotreksat dovoljno brzo te su izloženi riziku od teških nuspojava. Ovaj lijek razgrađuje metotreksat u krvotoku, snižavajući razine metotreksata te tako pomaže u kontroli nuspojava i zaustavlja njihovo pogoršavanje. Djeluje vrlo brzo i može smanjiti količinu metotreksata u krvotoku za više od 90 % u 15 minuta. Lijek ne ulazi u stanice pa ne sprječava metotreksat, koji je već ušao u stanice karcinoma, da djeluje.

2. Što Vi ili Vaše dijete morate znati prije nego primite Voraxaze

Nemojte uzimati Voraxaze

- ako ste alergični na glukarpidazu ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Voraxaze.

Ovaj lijek ćete primiti čim prije nakon što Vaš liječnik odluči da ga trebate kako bi se spriječile ozbiljne nuspojave metotreksata.

Ovaj lijek sam ne može spriječiti ili zaustaviti sve nuspojave visokih doza metotreksata te ćete dobiti druge lijekove i potpurnu skrb prema potrebi.

Važno je da Vaš liječnik zna koliko je metotreksata u Vašoj krvi i koliko dobro rade Vaši bubrezi. Napravit će Vam pretrage kako bi se to provjerilo prije i nakon liječenja ovim lijekom.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek može davati djeci od navršenog 28. dana života. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece mlađe od 28 dana nije utvrđena.

Drugi lijekovi i Voraxaze

Ovaj lijek može utjecati na količinu folinatne kiseline u Vašem tijelu, a to je drugi lijek kojeg Vam Vaš liječnik može propisati za smanjenje toksičnosti metotreksata. Kao mjeru opreza Vaš liječnik će prilagoditi vrijeme doziranja folinatne kiseline i doze lijeka Voraxaze kako bi se osigurao razmak od najmanje 2 sata između dva lijeka. Vaš liječnik će ponovno pokrenuti primjenu folinatne kiseline ne ranije od 2 sata nakon primjene glukarpidaze.

Nisu prijavljene druge interakcije između ovog i drugih lijekova tijekom kliničkih ispitivanja.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku.

S obzirom da se ovaj lijek koristi samo kod osoba koje su već primile metotreksat za kojeg se zna da ima štetne učinke na razvoj djeteta tijekom trudnoće, nisu provedena ispitivanja za određivanje da li ovaj lijek sam može uzrokovati štetne učinke na razvoj djeteta tijekom trudnoće ili da li se izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i rad sa strojevima

Ovaj lijek nema ili ima zanemarivi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima.

3. Kako će se Voraxaze primjenjivati

Ovaj se lijek daje kao injekcija u venu tijekom 5 minuta. Vaš liječnik će odrediti pravu dozu za Vas, na temelju Vaše tjelesne težine. Preporučena doza je 50 jedinica po kilogramu tjelesne težine.

S obzirom da se lijek daje pod liječničkim nadzorom, nije vjerojatno da ćete dobiti previše lijeka. Ako mislite da ste dobili više lijeka nego što ste trebali obavijestite Vašeg liječnika ili medicinsku sestru.

Nakon primjene ovog lijeka pratit će se promjene količine metotreksata u Vašoj krvi .

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku ili nekom od medicinskog osoblja bez oklijevanja ako primijetite bilo što od sljedećega:

- Oticanje grla, stezanje u prsištu, otežano disanje
- Oticanje šaka, stopala, lica, usana ili usta
- Osip, s ili bez navala crvenila i oticanja lica
- Tresavica ili zimica bez vrućice

Ako imate bilo koji od prethodno navedenih simptoma, možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju te Vam možda treba hitna medicinska pomoć. Te nuspojave (alergijske reakcije) vrlo su rijetke, a ako se pojave, obično se javljaju na dan liječenja.

Morate obavijestiti svog liječnika ili nekoga od medicinskog osoblja čim je prije moguće ako iskusite ijednu od sljedećih nuspojava koje su također rijetke ali su prijavljene tijekom liječenja ovim lijekom:

- Vrućica
- Glavobolja
- Osjećaj trnaca ili bockanja na koži („trnci i bockanje“)
- Osjećaj žarenja na koži

Ako osjetite bilo koje druge nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi, obavijestite svog liječnika ili nekoga od medicinskog osoblja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno (pogledajte pojedinosti u nastavku). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Voraxaze

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici nakon EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan u mjesecu.

Ovaj ćete lijek primiti pod liječničkim nadzorom. Lijek se čuva na temperaturi između 2°C i 8 °C te se ne smije čuvati u zamrzivaču.

Upotrijebiti do datuma: Ovaj lijek ne smije se koristiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji. Ljekarnik će to provjeriti prije izdavanja lijeka.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Voraxaze sadrži

Djelatna tvar je glukarpidaza.

Voraxaze sadrži laktozu, trometamol i cinkov acetat dihidrat

Kako Voraxaze izgleda i sadržaj pakiranja

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s bijelim ili gotovo bijelim liofiliziranim praškom za rekonstituciju s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida (nije uključeno).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Pariz
Francuska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Jednu bočicu lijeka Voraxaze treba rekonstituirati s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida. Rekonstitucija se mora napraviti neposredno prije primjene (dobivenu otopinu nemojte dodatno razrjeđivati). Otopinu treba primijeniti intravenskom bolus injekcijom tijekom 5 minuta.

Nakon rekonstitucije s 1 ml sterilne 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida jedan ml sadrži 1000 jedinica glukarpidaze. Potrebno je koristiti štrcaljku prikladnu za izvlačenje malog volumena otopine iz bočice. Možda neće uvijek biti moguće izvući cijeli 1 ml iz bočice, ali izvlačenje barem 0,90 ml iz bočice osigurat će odgovarajuću količinu glukarpidaze za potrebe doziranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.