

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Voraxaze 1 000 jednotiek prášok na injekčný roztok.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Po rekonštitúcii s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného obsahuje každá injekčná liekovka nominálne 1 000 jednotiek glukarpidázy\*.

\*Vyrába sa v bunkách *Escherichia coli* technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Biely až takmer biely prášok na injekčný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek Voraxaze je indikovaný na zníženie toxickej plazmatickej koncentrácie metotrexátu u dospelých a detí (vo veku 28 dní a starších) s oneskorenou elimináciou metotrexátu alebo s rizikom toxicity metotrexátu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Glukarpidáza je určená na použitie pod lekársnym dohľadom.

Aby sa zohľadnili všetky dávky MTX a trvanie infúzie, ktoré sa môžu pacientovi podať, odporúča sa, aby sa na určenie toho, kedy sa má glukarpidáza podať, použili miestne liečebné protokoly alebo usmernenia, ak sú k dispozícii.

Odporúčanie podať glukarpidázu sa zvažuje, keď sú plazmatické hladiny MTX vyššie ako 2 štandardné odchýlky od priemernej očakávanej krivky vylučovania MTX. Glukarpidáza by sa mala optimálne podať do 60 hodín od začiatku infúzie HDMTX, pretože po tomto čase už nemusí byť možné zabrániť život ohrozujúcej toxicite. Klinické údaje však ukazujú, že glukarpidáza je účinná aj po tomto časovom okne.

Odporúčania pre podanie glukarpidázy sú uvedené nižšie:

Dávka MTX:	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1 – 8 g/m <sup>2</sup>	8 – 12 g/m <sup>2</sup>
Trvanie infúzie:	Po dobu 36-42 hodín	Po dobu viac než 24 hodín	Po dobu ≤ 6 hodín
Hodiny po začatí infúzie MTX	Prah koncentrácie MTX v plazme (µmol)		
<b>24 hodín</b>	-	-*	≥ 50
<b>36 hodín</b>	-	≥ 30	≥ 30
<b>42 hodín</b>	-	≥ 10	≥ 10

<b>48 hodín</b>	≥ 5	≥ 5	≥ 5
-----------------	-----	-----	-----

\*začnite podpornú starostlivosť, keď bude  $\geq 120 \mu\text{mol}$ ".

Možno zvážiť ďalší návod na podávanie glukarpidázy pacientom, ktorí dostávajú krátke infúzne režimy MTX, uvedený nižšie:

<b>Dávka MTX:</b>	<b>3 – 3,5 g/m<sup>2</sup></b>	<b>5 g/m<sup>2</sup></b>
Hodiny po začatí infúzie MTX	Prah koncentrácie MTX v plazme ( $\mu\text{mol}$ )	
<b>24 hodín</b>	≥ 20	-
<b>36 hodín</b>	-	≥ 10
<b>48 hodín</b>	≥ 5	≥ 6

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jednorazová dávka 50 jednotiek na kilogram (kg) formou bolusovej intravenózne (i.v.) injekcie počas 5 minút.

Glukarpidáza sa má podať bezodkladne po stanovení diagnózy oneskorenej eliminácie metotrexátu (MTX) alebo rizika toxicity MTX; u pacientov s oneskorenou elimináciou MTX je optimálne časové okno na podanie do 48 – 60 hodín od začiatku infúzie vysokej dávky MTX. Kyselina folínová, známa aj ako leukovorín, je kompetitívny substrát glukarpidázy, ktorý môže súťažiť o väzobné miesta MTX (pozri tiež časť 4.5). Preto sa odporúča, aby sa kyselina folínová nepodávala v priebehu 2 hodín pred alebo po podaní glukarpidázy, aby sa minimalizovala akákoľvek prípadná interakcia.

Intracelulárny MTX bude aj naďalej inhibovať redukciu folátu na jeho aktívnu formu po podaní glukarpidázy, preto bude kyselina folínová naďalej potrebná najskôr 2 hodiny po podaní glukarpidázy, aby sa doplnil intracelulárny zdroj biologicky aktívneho folátu. (Pozri tiež časť 4.4)

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Štúdia farmakokinetiky glukarpidázy bez MTX u 4 osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ( $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) ukázala, že priemerné farmakokinetické parametre boli podobné ako u zdravých osôb.

Na základe toho sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávky glukarpidázy.

##### *Pediatrická populácia*

U pediatrickej populácie nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pozri časť 4.4.

#### Spôsob podávania

Pred použitím rekonštituujte každú injekčnú liekovku Voraxaze 1 000 jednotiek s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného. Rekonštitúciu vykonajte bezprostredne pred použitím (ďalej neried'te). Liek sa má podávať intravenózne bolusovou intravenóznou injekciou počas 5 minút. Po rekonštitúcii s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného bude každý 1 ml obsahovať 1 000 jednotiek glukarpidázy.

Na odobratie roztoku z injekčných liekoviek sa má použiť injekčná striekačka vhodná na odber malých objemov. Nemusí byť vždy možné odobrať z injekčnej liekovky celý 1 ml, ale odobratie aspoň 0,90 ml z injekčnej liekovky poskytne dostatočné množstvo glukarpidázy na účely dávkovania. Pred a po podaní prepláchnite intravenóznou linku.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Sledovateľnosť

Za účelom (do)sledovateľnosti biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Pediatrická populácia

Formálne hodnotenie vplyvu veku na farmakokinetiku glukarpidázy nebolo vykonané.

U detí mladších než 28 dní nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Je dôležité merať východiskové koncentrácie MTX v plazme a funkciu obličiek a pokračovať v ich monitorovaní počas liečby vysokými dávkami MTX, ako je opísané nižšie.

Na meranie koncentrácií MTX po podaní glukarpidázy sa odporúča metóda vysokoúčinnnej chromatografie (HPLC). Súčasné imunoanalýzy sú nespoľahlivé pre vzorky odobraté po podaní glukarpidázy, pretože kyselina 4-deoxy-4-amino-N<sup>10</sup>-metylpterová (DAMPA), neaktívny metabolit MTX, ktorý sa tvorí po podaní glukarpidázy, interferuje s meraním koncentrácie MTX. Táto interferencia vedie k nadhodnoteniu koncentrácie MTX. Účinok interferencie DAMPA sa časom znižuje, keď sa DAMPA eliminuje.

Koncentrácie DAMPA u pacientov liečených glukarpidázou klesli s priemerným polčasom 8,6 hodiny. U väčšiny pacientov klesli koncentrácie DAMPA do 48 hodín po podaní glukarpidázy pod 1 μmol/l. V klinických štúdiách boli koncentrácie DAMPA nad 1 μmol/l pozorované po 3 dňoch u malej časti pacientov (≤ 3 %).

Pri absencii špecifickejšieho HPLC testu sa odporúča, aby dávka kyseliny folínovej použitá v 48-hodinovom období po podaní glukarpidázy bola založená na koncentracii MTX zo vzorky odobratej pred podaním glukarpidázy. Počas 48 hodín po podaní glukarpidázy nemusia byť koncentrácie MTX stanovené imunoanalýzou spoľahlivé pri použití na monitorovanie opätovného vzostupu koncentrácie a je potrebné zvážiť potvrdzujúce údaje HPLC.

Po 48 hodinách po podaní glukarpidázy budú výsledky imunoanalýzy u väčšiny pacientov spoľahlivé, a preto sa môžu použiť na úpravu dávky kyseliny folínovej alebo na monitorovanie, či nedošlo k opätovnému zvýšeniu koncentrácie. V klinických štúdiách malo ~ 9 % pacientov s východiskovou koncentraciou MTX ≥ 50 μmol/l hladiny DAMPA, ktoré pretrvávali nad 1 μmol/l dlhšie ako 4 dni.

V súlade s miestnymi usmerneniami má pokračovať rutinné monitorovanie plazmatických koncentrácií MTX.

Glukarpidáza nedokáže zvrátiť už existujúce poškodenie obličiek alebo zlyhanie obličiek, ku ktorému dochádza v dôsledku podávania MTX, ale namiesto toho odstraňuje MTX, aby sa znížilo riziko vzniku ďalšej renálnej toxicity. Preto sa má na začiatku podávania MTX začať ďalšia podporná liečba vrátane hydratácie a alkalizácie moču a má sa v nej pokračovať v súlade s miestnymi usmerneniami pre liečbu.

Po podaní glukarpidázy sú možné reakcie z precitlivenosti alergického typu, pozri časť 4.8.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Glukarpidáza môže znížiť koncentráciu kyseliny folínovej, čo môže znížiť účinok záchranej liečby kyselinou folínovou, pokiaľ sa nedáva v odporúčanom dávkovaní (pozri časť 4.2).

Glukarpidáza môže tiež znížiť koncentrácie iných folátových analógov alebo inhibítorov metabolizmu analógov folátov.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití glukarpidázy u gravidných žien. Glukarpidáza sa podáva v kombinácii s MTX, ktorý je v tehotenstve kontraindikovaný. Keďže užívanie MTX, genotoxickej a teratogénnej látky, je nevyhnutnou podmienkou pre použitie glukarpidázy, nepredpokladá sa, že by tento liek predstavoval ďalšie riziko pre pacientov, ktorí MTX už dostávajú. Štúdie reprodukčnej toxicity glukarpidázy u zvierat sa nevykonali. Nie je známe, či glukarpidáza spôsobuje škodlivé účinky počas tehotenstva a/alebo na plod/novorodenca alebo či môže ovplyvniť reprodukčnú schopnosť. Glukarpidáza sa má podávať tehotným ženám len vtedy, ak je to jednoznačne potrebné.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa glukarpidáza/metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Na základe posúdenia prínosov dojčenia pre dieťa a prínosov liečby pre ženu je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie, alebo prerušiť liečbu glukarpidázou.

### Fertilita

O vplyve glukarpidázy na ľudskú plodnosť nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov. Štúdie plodnosti na zvieratách sa nevykonali. Nie je známe, či glukarpidáza ovplyvňuje plodnosť.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Glukarpidáza nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie súvisiace nežiaduce reakcie boli pocit pálenia (<1 %), bolesť hlavy (<1 %), parestézia (2 %), sčervenanie (2 %), pocit tepla (<1 %).

### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované na základe kombinácie súhrnných údajov z klinických štúdií (489 pacientov) a hlásených nežiaducich reakcií v období po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a kategórií frekvencie definovaných nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené pri glukarpidáze**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	precitlivenosť
	Veľmi zriedkavé	anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	Menej časté	bolesť hlavy, parestézia, pocit pálenia
	Zriedkavé	hypestézia, somnolencia, tras
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	tachykardia
Poruchy ciev	Menej časté	nával tepla

	Zriedkavé	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	pleurálny výpotok, pocit stiahnutého hrdla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé	bolesti v hornej časti brucha, hnačka, nevoľnosť, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	pruritus, vyrážka
	Veľmi zriedkavé	kožná vyrážka, kožná reakcia
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	kryštalúria*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	pocit horúčavy
	Zriedkavé	pyrexia, rebound efekt
	Veľmi zriedkavé	reakcia v mieste infúzie

\*Uprednostňovaný termín je kryštalúria; nežiaduca reakcia sa vzťahuje na kryštalúriu DAMPA

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Tak ako pri každom intravenóznom proteínovom prípravku sú možné reakcie súvisiace s infúziou alebo reakcie z precitlivenosti.

Odporúča sa, aby pacienti boli sledovaní kvôli príznakom anafylaxie a akútnej alergickej reakcie. Pri podávaní glukarpidázy musí byť k dispozícii lekárska pomoc.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj tu existuje možnosť imunogenicity. U 205 pacientov, ktorí dostali jednu (n=176), 2 (n=27) alebo 3 (n=2) dávky glukarpidázy, sa hodnotili protilátky proti glukarpidáze. Po podaní malo detegovateľné protilátky proti glukarpidáze štyridsaťtri z týchto 205 pacientov (21 %); z nich 32 dostalo 1 dávku a 11 dostalo 2 alebo 3 dávky glukarpidázy. Titre protilátok sa stanovili pomocou premostovacej enzýmovej imunisorbentovej analýzy (ELISA) na protilátky proti glukarpidáze. Neutralizačné protilátky sa zistili u 22 zo 43 pacientov, ktorí mali pozitívne testy na protilátky viažuce sa na glukarpidázu.

### Pediatrická populácia

Výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s glukarpidázou sa medzi pediatrickými a dospelými pacientmi nelíšil.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Bezpečnostný profil deviatich pacientov, ktorí dostávali najvyššie dávky lieku Voraxaze v klinických štúdiách (rozsah jednorazovej dávky 90,9 – 188,7 U/kg a/alebo rozsah kumulatívnej dávky 150,0 – 201,8 U/kg), bol podobný bezpečnostnému profilu všetkých pacientov.

V prípade predávkovania sa odporúča zastaviť podávanie glukarpidázy. Pacientov je potrebné sledovať a má sa im poskytnúť vhodná podporná starostlivosť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Detoxikancia pri cytostatickej liečbe, ATC kód: V03AF09.

## Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Glukarpidáza je rekombinantný bakteriálny enzým, ktorý hydrolyzuje karboxylový koncový zvyšok glutamátu z kyseliny listovej a štrukturálne príbuzných molekúl, ako je napríklad MTX. Glukarpidáza premieňa MTX na jeho neaktívne metabolity DAMPA a glutamát. Keďže DAMPA aj glutamát sa metabolizujú v pečeni, glukarpidáza poskytuje alternatívnu cestu eliminácie MTX u pacientov s poruchou funkcie obličiek počas liečby vysokými dávkami MTX.

Vzhľadom na svoju veľkú molekulovú veľkosť glukarpidáza neprechádza cez bunkovú membránu, a preto nepôsobí proti intracelulárnym antineoplastickým účinkom vysokých dávok MTX.

## Klinická účinnosť

Účinnosť glukarpidázy sa hodnotila v štyroch otvorených multicentrických štúdiách, ktoré boli vykonané v rámci tzv. „compassionate use“, s jedným ramenom, a u pacientov s oneskorenou elimináciou MTX v dôsledku renálnej dysfunkcie. Primárny koncový bod v klinických štúdiách sa označoval ako klinicky významné zníženie (CIR) koncentrácie MTX a vychádzal z centrálne vyhodnocovaných údajov MTX HPLC. Pacient sa považoval za pacienta, ktorý dosiahol CIR, ak všetky centrálne vyhodnocované plazmatické koncentrácie MTX HPLC po prvej dávke glukarpidázy boli  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$ .

V štúdií 001 bolo v bezpečnostnej populácii 44 pacientov a pacientok (medián veku 53,0 rokov; rozpätie 10 – 78 rokov), ktorí dostali priemernú dávku 50 U/kg (rozpätie 9,80 až 58,14 U/kg). Z 28 pacientov s centrálne vyhodnocovanými údajmi HPLC dosiahlo CIR 85,7 % (95 % IS: 68,5 % až 94,3 %).

V štúdií 002 bolo v bezpečnostnej populácii 214 pacientov a pacientok (medián veku 17,0 rokov; rozpätie 0 – 82 rokov), ktorí dostali priemernú dávku 49,23 U/kg (rozpätie 10,87 až 63,73 U/kg). Z 84 pacientov s centrálne vyhodnocovanými údajmi HPLC dosiahlo CIR 54,8 % (95 % IS: 44,2 % až 65,0 %).

V štúdií 003 bolo v bezpečnostnej populácii 69 pacientov a pacientok (medián veku 15,0 rokov; rozpätie 0 – 71 rokov), ktorí dostali priemernú dávku 50 U/kg (rozpätie 16,64 až 100 U/kg). Z 30 pacientov s centrálne vyhodnocovanými údajmi HPLC dosiahlo CIR 66,7 % (95 % IS: 48,8 % až 80,8 %).

V štúdií 006 bolo v bezpečnostnej populácii 149 pacientov a pacientok (medián veku 18,0 rokov; rozpätie 10 – 78 rokov), ktorí dostali priemernú dávku 48,73 U/kg (rozpätie 17,86 až 98,04 U/kg). Z 27 pacientov s centrálne vyhodnocovanými údajmi HPLC dosiahlo CIR 51,9 % (95 % IS: 34,0 % až 69,3 %).

Do združenej populácie s centrálne vyhodnocovaným MTX HPLC bolo zaradených celkovo 169 pacientov, ktorí dostávali počiatočnú dávku s mediánom 50 jednotiek/kg (rozsaň 11 až 60 jednotiek/kg). CIR dosiahlo 61,5 % (95 % IS: 54,0 % až 68,5 %) pacientov v populácii s centrálne vyhodnocovaným MTX HPLC, ktorá pretrvávala až 8 dní. Do 15 minút po podaní glukarpidázy došlo k zníženiu koncentrácie MTX, s mediánom o  $> 98 \%$ .

Rebound efekt (definovaný ako zvýšenie koncentrácie MTX najmenej o  $1 \mu\text{mol/l}$  a najmenej na dvojnásobok nadiru po glukarpidáze) sa vyskytol u 19,4 % pacientov v populácii s centrálne vyhodnocovaným MTX HPLC. Celkovo polovica pacientov s reboundom mala maximálne absolútne zvýšenie koncentrácie MTX medzi  $1$  a  $2 \mu\text{mol/l}$  a iba u 1 pacienta bolo zvýšenie  $> 10 \mu\text{mol/l}$  (tento pacient mal pred glukarpidázou koncentráciu MTX  $165,86 \mu\text{mol/l}$  a dostal dávku glukarpidázy  $10,53 \text{ U/kg}$ ). U 4 pacientov, u ktorých došlo k rebound po prvej dávke glukarpidázy a ktorí dostali druhú dávku glukarpidázy, bol medián zníženia koncentrácie MTX 84 % a 2 dosiahli CIR.

Zo 410 pacientov v súhrnnej populácii hodnotiteľnej z hľadiska obličiek (pacienti, u ktorých bolo vykonané aspoň jedno hodnotenie funkcie obličiek po glukarpidáze), u ktorých sa na začiatku liečby pred glukarpidázou vyskytli spoločné kritériá toxicity sérového kreatinínu (sCr) stupňa  $\geq 2$ , sa 262

(63,9 %) zotavilo na stupeň 0 alebo 1. V populácii hodnotiteľnej z hľadiska obličiek došlo k 3,5-násobnému zvýšeniu priemernej koncentrácie sCr z východiskovej hodnoty pred podaním MTX na hodnotu pred podaním glukarpidázy (0,79 mg/dl na 2,79 mg/dl). Po podaní glukarpidázy sCr naďalej stúpal (priemerné zvýšenie o 0,24 mg/dl počas troch dní), a následne začal klesať. Priemerná hodnota sCr na 22. deň bola 1,27 mg/dl. U 258 pacientov, u ktorých bolo možné vypočítať počet dní do zotavenia, bol medián času do zotavenia 12,5 dňa (rozpätie 1 – 213 dní).

### Pediatrická populácia

Súhrnná databáza klinickej bezpečnosti glukarpidázy obsahuje údaje o 232 pacientoch vo veku do 17 rokov. V rámci populácie s centrálnou vyhodnotenou MTX HPLC dosiahlo CIR 0 % (0/1) pacientov vo veku  $\geq 28$  dní až < 2 roky (detská podskupina), 31,3 % (5/16) pacientov vo veku  $\geq 2$  až < 12 rokov (detská podskupina) a 49,1 % 27/55 pacientov vo veku  $\geq 12$  až < 18 rokov. Medián zníženia koncentrácie MTX o  $\geq 95$  % nastal do 15 minút po podaní glukarpidázy vo všetkých pediatrických podskupinách.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika glukarpidázy v neprítomnosti MTX sa skúmala u 8 zdravých osôb po podaní glukarpidázy 50 jednotiek/kg vo forme intravenózneho inžekcie počas 5 minút. Aktivita glukarpidázy v sére sa merala enzymatickým testom a celkové koncentrácie glukarpidázy v sére sa merali enzymovo viazanej imunosorbentovej analýzy (ELISA). Priemerná maximálna koncentrácia v sére ( $C_{max}$ ) bola 3,3  $\mu\text{g/ml}$  a priemerná plocha pod krivkou ( $AUC_{0-\infty}$ ) bola 23,3  $\mu\text{g-h/ml}$ . Farmakokinetické parametre odvodené z celkových koncentrácií glukarpidázy v sére boli podobné parametrom odvodeným z hladín aktivity glukarpidázy v sére s výnimkou polčasu eliminácie, ako je opísané nižšie.

Klinicky relevantná kumulácia glukarpidázy po opakovanej inžekcii v rámci cyklu MTX nebola pozorovaná.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem ( $V_d$ ) bol 3,55 l.

### Biotransformácia

Produkt je enzým, a teda proteín. Metabolizmus takýchto produktov zahŕňa rozklad na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny, a preto sú metabolické cesty všeobecne známe. Klasické biotransformačné štúdie sa preto nevyžadujú a neboli vykonané.

Schopnosť hlavného metabolitu vznikajúceho pôsobením glukarpidázy na MTX (DAMPA) indukovať alebo inhibovať izoenzy my metabolizujúce CYP450 sa skúmala *in vitro*, čo odhalilo možnú indukciu enzýmov CYP1A2 a CYP2C9. Mierna indukcia by sa dala očakávať len u menšiny pacientov, ktorí majú najvyššiu expozíciu DAMPA.

### Eliminácia

Sérová aktivita glukarpidázy klesala s priemerným polčasom eliminácie ( $t_{1/2}$ ) 5,6 hodiny a celková koncentrácia glukarpidázy v sére klesala s priemerným  $t_{1/2}$  9 hodín. Priemerný systémový klírens (CL) bol 7,5 ml/min.

### Osobitné skupiny pacientov

*Pacienti s poruchou funkcie obličiek*



Štúdia farmakokinetiky glukarpidázy bez MTX u 4 osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) ukázala, že priemerné farmakokinetické parametre boli podobné ako u zdravých osôb. Na základe toho sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neodporúča žiadna úprava dávky glukarpidázy.

#### *Pediatrická populácia*

Formálne hodnotenie vplyvu veku na farmakokinetiku glukarpidázy nebolo vykonané.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Celkovo sa účinky v predklinických štúdiách pozorovali pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Karcinogénny, genotoxický a reprodukčný toxický potenciál glukarpidázy nebol predmetom skúmania.

V 14-dňovej štúdii na psoch bolo zaznamenané zníženie počtu krvných doštičiek a intravenózne dávky ekvivalentné dávkam u ľudí 278 a 1389 jednotiek/kg boli spojené so zvyšujúcou sa závažnou toxicitou súvisiacou s dávkou, ktorá viedla k úmrtiu alebo predčasnej eutanázii.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Laktóza

Trometamol

Octan zinočnatý, dihydrát

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi (pozri časť 6.6).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorené injekčné liekovky: 5 roky

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má Voraxaze použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a uchovávanie zvyčajne nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia neprebehla v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

3 ml sklenené injekčné liekovky typu 1 (Ph Eur) s brómbutylovým uzáverom a štandardným modrým odklopiteľným tesniacim viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Každá injekčná liekovka sa má rekonštituovať s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného. Rekonštitúciu vykonajte bezprostredne pred použitím (ďalej neried'te). Liek sa má podávať intravenózne bolusovou intravenóznou injekciou počas 5 minút.

Po rekonštitúcii s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného bude každý 1 ml obsahovať 1 000 jednotiek glukarpidázy. Na odobratie roztoku z injekčných liekoviek sa má použiť injekčná striekačka vhodná na odber malých objemov. Nemusí byť vždy možné odobrať z injekčnej liekovky celý 1 ml, ale odobratie aspoň 0,90 ml z injekčnej liekovky poskytne dostatočné množstvo glukarpidázy na účely dávkovania.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paríž  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/21/1586/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11 Január 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) AVÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Portadown,  
Craigavon,  
BT63 5UA, Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (Risk Management Plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

## E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
S cieľom získať ďalšie charakteristiky účinnosti a bezpečnosti glukarpidázy určenej na zníženie toxických plazmatických koncentrácií metotrexátu u dospelých a detí (vo veku 28 dní a starších) s oneskorenou elimináciou metotrexátu alebo s rizikom toxicity metotrexátu by MAH mal vykonať štúdiu registra pacientov s glukarpidázou na pacientoch s poruchou klirensu metotrexátu podľa dohodnutého protokolu a predložiť výsledky.	Ročné aktualizácie sa predkladajú pri ročnom prehodnotení.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

Voraxaze 1 000 jednotiek prášok na injekčný roztok  
glukarpidáza

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 000 jednotiek glukarpidázy vyrábaných v bunkách *Escherichia coli* technológiou rekombinantnej DNA.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: laktózu, trometamol a octan zinočnatý, dihydrát

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekciu  
1 injekčná liekovka

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie  
Bezprostredne pred použitím rekonštituuje s 1 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (ďalej neried'te).

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.  
Neuchovávajúte v mrazničke.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Paríž, Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>**

EU/1/21/1586/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

<Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.>

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Voraxaze 1 000 jednotiek prášok na injekciu  
glukarpidáza  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

po rekonštitúcii: 1 000 jednotiek v 1 ml

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Voraxaze 1000 jednotiek prášok na injekčný roztok *glukarpidáza*

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Voraxaze a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vy alebo vaše dieťa vedieť predtým, ako vám bude podaný Voraxaze
3. Ako sa bude Voraxaze podávať
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Voraxaze
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Voraxaze a na čo sa používa**

Liečivom v tomto lieku je glukarpidáza, enzým, ktorý rozkladá protinádorový liek metotrexát. Voraxaze sa používa u dospelých a detí starších ako 28 dní, ak sa im podáva pri liečbe rakoviny metotrexát, ale ich organizmus nie je schopný zbaviť sa metotrexátu dostatočne rýchlo a hrozia im závažné vedľajšie účinky. Liek rozkladá metotrexát v krvnom obeh, čím znižuje jeho hladinu a pomáha tak kontrolovať vedľajšie účinky a zastavuje ich zhoršovanie. Účinkuje veľmi rýchlo a za 15 minút dokáže znížiť množstvo metotrexátu v krvi o viac ako 90 %. Liek nevstupuje do buniek, takže tomu, aby metotrexát, ktorý už vstúpil do rakovinových buniek, pôsobil pri liečbe rakoviny.

#### **2. Čo potrebujete vy alebo vaše dieťa vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Voraxaze**

##### **Nepoužívajte Voraxaze**

- ak ste alergický na glukarpidázu alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako vám podajú Voraxaze, obráťte sa na svojho lekára.

Tento liek vám bude podaný čo najskôr po tom, ako váš lekár rozhodne, že ho potrebujete, aby sa zabránilo závažným vedľajším účinkom metotrexátu.

Tento liek sám o sebe nedokáže zabrániť ani zastaviť všetky vedľajšie účinky vysokých dávok metotrexátu a podľa potreby budete dostávať aj inú liečbu a podpornú starostlivosť.

Je dôležité, aby váš lekár vedel, koľko metotrexátu je vo vašej krvi a ako dobre pracujú vaše obličky. To sa skontroluje pomocou testov pred liečbou týmto liekom a po nej.

##### **Deti a dospievajúci**

Tento liek sa môže podávať deťom vo veku 28 dní a starším. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u detí mladších ako 28 dní nebola stanovená.

## **Iné lieky a Voraxaze**

Tento liek môže ovplyvniť množstvo kyseliny folínovej vo vašom tele, ďalšieho lieku, ktorý vám môže lekár podať na zníženie toxicity metotrexátu. Ako preventívne opatrenie vám lekár upraví čas podávania kyseliny folínovej a dávok lieku Voraxaze tak, aby medzi týmito dvoma liekmi bol časový odstup najmenej 2 hodiny. Váš lekár obnoví podávanie kyseliny folínovej najskôr 2 hodiny po podaní glukarpidázy.

Počas klinických štúdií neboli hlásené žiadne iné interakcie medzi týmto liekom a inými liekmi.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom.

Keďže tento liek sa používa len u ľudí, ktorým už bol podaný metotrexát, o ktorom je známe, že spôsobuje škodlivé účinky na vyvíjajúci sa plod, neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by určili, či tento liek môže sám o sebe spôsobiť škodlivé účinky na vyvíjajúce sa plod počas tehotenstva alebo či sa vylučuje do materského mlieka.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **3. Ako sa tento liek podáva**

Tento liek sa podáva formou injekcie do žily počas 5 minút. Váš lekár vám určí správnu dávku na základe vašej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 50 jednotiek na kilogram telesnej hmotnosti.

Keďže sa liek podáva pod lekársnym dohľadom, je nepravdepodobné, že by ste ho dostali príliš veľa. Ak si myslíte, že ste dostali viac lieku, ako ste mali, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Po liečbe týmto liekom budete sledovaný kvôli zmenám množstva metotrexátu v krvi.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite informujte svojho lekára alebo niektorého zo zdravotníckych pracovníkov, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov:

- Opuch hrdla, tlak v hrudníku, ťažkosti s dýchaním
- Opuch rúk, nôh, tváre, pier alebo úst
- Vyrážka so začervenaním alebo bez neho, a opuch tváre
- Tras alebo zimnica bez horúčky

Ak sa u vás vyskytne niektorý z uvedených príznakov, môže ísť o závažnú alergickú reakciu a môžete potrebovať urgentnú lekársku starostlivosť. Tieto vedľajšie účinky (alergické reakcie) sú veľmi zriedkavé a ak sa vyskytnú, zvyčajne sa objavia v deň liečby.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktoré sú tiež zriedkavé, ale boli hlásené počas liečby týmto liekom, mali by ste o tom čo najskôr informovať svojho lekára alebo niektorého zo zdravotníckych pracovníkov:

- Horúčka
- Bolesť hlavy

- Pocit brnenia alebo pichania na koži („mravenčenie“)
- Pocit pálenia na koži

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo niektorému zo zdravotníckych pracovníkov.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. (podrobné informácie vid' nižšie). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Voraxaze**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek vám bude podávaný pod lekársnym dohľadom. Uchováva sa pri teplote 2 – 8 °C a nesmie sa uchovávať v mrazničke.

Použiť do dátumu: Tento liek sa nesmie používať po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a vonkajšej škatuľke. Lekárnik to skontroluje pred vydaním lieku.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo Voraxaze obsahuje**

Liečivo je glukarpidáza.

Voraxaze obsahuje laktózu, trometamol a octan zinočnatý, dihydrát

#### **Ako vyzerá Voraxaze a obsah balenia**

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku, ktorá obsahuje biely alebo takmer biely lyofilizovaný prášok, ktorý sa má rekonštituovať s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného (nie je súčasťou balenia).

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

##### Názov a adresa držiteľa rozhodnutia o registrácii

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paríž  
Francúzsko

##### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Portadown,  
Craigavon,  
BT63 5UA, Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Každá injekčná liekovka lieku Voraxaze sa má rekonštituovať s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného. Rekonštitúciu vykonajte bezprostredne pred použitím (ďalej neried'te). Liek sa má podávať intravenózne bolusovou intravenóznou injekciou počas 5 minút.

Po rekonštitúcii s 1 ml sterilného 0,9 % roztoku chloridu sodného bude každý 1 ml obsahovať 1 000 jednotiek glukarpidázy. Na odobratie roztoku z injekčných liekoviek sa má použiť injekčná striekačka vhodná na odber malých objemov. Nemusí byť vždy možné odobrať z injekčnej liekovky celý 1 ml, ale odobratie aspoň 0,90 ml z injekčnej liekovky poskytne dostatočné množstvo glukarpidázy na účely dávkovania.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

#### **PRÍLOHA IV**

**ZÁVERY TÝKAJÚCE SA UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH ZA  
MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**



### **Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:**

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.