

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voraxaze 1 000 единици прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

След реконституиране с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор, всеки флакон съдържа номинално 1 000 единици глюкарпидаза (glucarpidase)*.

*Произведено в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бял до почти бял прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Voraxaze е показан за намаляване на токсичната плазмена концентрация на метотрексат при възрастни и деца (на възраст 28 дни и по-големи) със забавено елиминиране на метотрексат или с риск от токсичност от метотрексат.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Глюкарпидазата е предназначена за употреба под лекарско наблюдение.

За да се вземат предвид всички дози МТХ и продължителността на инфузиите, които могат да бъдат приложени на пациент, се препоръчва да се използват местните протоколи за лечение или насоки, ако има такива, за да се определи кога трябва да се приложи глюкарпидаза.

Препоръките за прилагане на глюкарпидаза се вземат предвид, когато плазмените нива на МТХ са по-големи от 2 стандартни отклонения от средната очаквана крива на екскреция на МТХ. Освен това приложението на глюкарпидаза трябва оптимално да стане в рамките на 60 часа от началото на инфузията на високодозов метотрексат, тъй като животозастрашаващата токсичност може да е непредотвратима след този момент. Клиничните данни обаче показват, че глюкарпидазата продължава да бъде ефективна след този период от време.

Препоръките за интервенция с глюкарпидаза са описани подробно по-долу:

Доза МТХ:	$\leq 1 \text{ g/m}^2$	$1-8 \text{ g/m}^2$	$8-12 \text{ g/m}^2$
Продължителност на инфузията:	Над 36-42 часа	Над 24 часа	Над ≤ 6 часа
Часове след началото на инфузията на МТХ	Прагова плазмена концентрация на МТХ (μM)		
24 часа	-	_*	≥ 50
36 часа	-	≥ 30	≥ 30

42 часа	-	≥ 10	≥ 10
48 часа	≥ 5	≥ 5	≥ 5

* започнете поддържащи грижи при $\geq 120 \mu\text{M}$.

Като допълнително указание, при пациенти, получаващи кратки схеми на инфузия на МТХ, приложението на глюкарпидаза може да се разглежда, както е подробно описано по-долу:

Доза МТХ:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Часове след началото на инфузията на МТХ	Прагова плазмена концентрация на МТХ (μM)	
24 часа	≥ 20	-
36 часа	-	≥ 10
48 часа	≥ 5	≥ 6

Дозировка

Препоръчителната доза е еднократна доза 50 единици на килограм (kg) чрез интравенозна (i.v.) болус инжекция в продължение на 5 минути.

След като се установи диагноза забавено елиминиране на метотрексат (МТХ) или риск за токсичност от МТХ, глюкарпидазата трябва да се приложи незабавно; при пациенти със забавено елиминиране на МТХ оптималният времеви интервал за приложение е в рамките на 48–60 часа от началото на инфузията високодозов МТХ. Фолиновата киселина, известна също като левковорин, е конкурентен субстрат на глюкарпидазата, който може да се конкурира за местата на свързване на МТХ (вж. също точка 4.5). Поради това се препоръчва фолинова киселина да не се прилага в рамките на 2 часа преди или след приложението на глюкарпидаза, за да се сведе до минимум всяко потенциално взаимодействие.

Вътреклетъчният МТХ ще продължи да инхибира редукцията на фолат до активната му форма след прилагане на глюкарпидаза, поради което фолинова киселина ще бъде необходима отново не по-рано от 2 часа след прилагане на глюкарпидаза, за да се попълни вътреклетъчният източник на биологично активен фолат (вж. също точка 4.4).

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучване на фармакокинетиката на глюкарпидаза при отсъствие на МТХ при 4 пациенти с тежко бъбречно увреждане ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$) показва, че средните фармакокинетични параметри са подобни на наблюдаваните при здрави индивиди.

Въз основа на това не се препоръчва корекция на дозата глюкарпидаза при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата за педиатричната популация. Вижте точка 4.4.

Начин на приложение

Разтворете всеки флакон Voraxaze 1000 единици с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор преди употреба. Реконституирането трябва да се извърши непосредствено преди употреба (не се разрежда допълнително). Трябва да се прилага интравенозно чрез интравенозна болус инжекция в продължение на 5 минути.

След реконституиране с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор, всеки 1 ml съдържа 1 000 единици глюкарпидаза.

За изтегляне на разтвора от флаконите трябва да се използва спринцовка, подходяща за малки обеми. Не винаги е възможно да се изтегли целият обем от 1 ml от флакона, но изтеглянето на най-малко 0,90 ml от флакона ще осигури достатъчно количество глюкарпидаза за прилагане. Промийте интравенозната система преди и след приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Педиатрична популация

Не е извършена официална оценка на ефекта на възрастта върху фармакокинетиката на глюкарпидаза.

Липсват данни при деца на възраст под 28 дни.

Важно е да се измерят изходните концентрации на плазмения МТХ и бъбречната функция и тяхното наблюдение да продължи по време на терапия с високодозов МТХ, както е описано по-долу.

За измерване на концентрациите на МТХ след приложение на глюкарпидаза се препоръчва използването на метода на високоефективна течна хроматография (HPLC). Настоящите имуноанализи са ненадеждни при проби, взети след прилагане на глюкарпидаза, поради 4-дезоксид-4-амино-N¹⁰-метилптеровата киселина (DAMPA), неактивен метаболит на МТХ, образуван след приложение на глюкарпидаза, повлияващ на измерването на концентрацията на МТХ. Това влияние води до по-високи резултати за концентрацията на МТХ. Ефектът от влиянието на DAMPA намалява с течение на времето поради елиминирането на DAMPA.

Концентрациите на DAMPA при пациенти, лекувани с глюкарпидаза, спадат в рамките на среден полуживот 8,6 часа. При по-голямата част от пациентите концентрациите на DAMPA са спаднали под 1 µmol/l в рамките на 48 часа след приложението на глюкарпидаза. В клинични проучвания, при малка част (≤3%) от пациентите са наблюдавани концентрации на DAMPA над 1 µmol/l след 3 дни.

При липса на по-специфичен HPLC анализ се препоръчва дозата фолинова киселина, използвана в период от 48 часа след прилагането на глюкарпидаза, да се основава на концентрацията на МТХ от проба, взета преди приложението на глюкарпидаза. В рамките на 48 часа след приложение на глюкарпидаза концентрациите на МТХ, определени чрез имуноанализ, може да не са надеждни за проследяване за ребаунд и трябва да се вземат предвид потвърждаващи HPLC данни.

Повече от 48 часа след прилагане на глюкарпидаза резултатите от имуноанализа ще бъдат надеждни при повечето пациенти, така че могат да се използват за коригиране на дозата фолинова киселина или при наблюдение за ребаунд. В клинични проучвания ~9% от пациентите с изходна концентрация на МТХ ≥ 50 µmol/l са имали нива на DAMPA, които продължават да са над 1 µmol/l след 4 дни.

Рутинното проследяване на плазмените концентрации на МТХ трябва да продължи в съответствие с местните насоки.

Глюкарпидазата не води до обратно развитие на съществуващо бъбречно увреждане или бъбречна недостатъчност, възникнали в резултат на прилагането на МТХ, а вместо това отстранява МТХ, за да намали риска от поддържане на по-нататъшна бъбречна токсичност.

Съответно трябва да бъдат започнати други поддържащи грижи, включително хидратация и алкализирание на урината, в началото на приложението на МТХ, които да продължат в съответствие с местните насоки за лечение.

Възможни са реакции на свръхчувствителност от алергичен тип след приложение на глюкарпидаза, вижте точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Глюкарпидазата може да намали концентрацията на фолинова киселина, което може да намали ефекта от спасителното лечение с фолинова киселина, освен ако не се дозираща според препоръките (вж. точка 4.2).

Глюкарпидазата може също да намали концентрациите на други фолатни аналози или метаболитни инхибитори на фолатните аналози.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на глюкарпидаза при бременни жени. Глюкарпидазата се прилага в комбинация с МТХ, което е противопоказано при бременност. Тъй като употребата на МТХ, генотоксично и тератогенно вещество, е предпоставка за употребата на глюкарпидаза, не се смята, че лекарственият продукт представлява допълнителен риск за пациенти, които вече получават МТХ. Не са провеждани проучвания на глюкарпидаза върху репродукцията при животни. Не е известно дали глюкарпидазата причинява вредни ефекти по време на бременност и/или върху фетуса/новороденото дете или дали може да повлияе на репродуктивната способност. Глюкарпидаза трябва да се прилага при бременна жена само ако е категорично необходимо.

Кърмене

Не е известно дали глюкарпидаза или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с глюкарпидаза, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Липсват или има ограничени данни за влиянието на глюкарпидаза върху фертилитета при хора. Не са провеждани проучвания на глюкарпидаза за фертилитета. Не е известно дали глюкарпидазата влияе върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Глюкарпидазата не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите свързани нежелани реакции са усещане за парене (<1%), главоболие (<1%), парестезия (2%), зачервяване (2%), усещане за горещина (<1%).

Таблично обобщение на нежеланите реакции

Таблица 1 показва нежеланите реакции от сборни данни от клинични проучвания (489 пациенти), както и нежелани реакции, съобщени през постмаркетинговия период. Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас и категории по честота, определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени за глюкарпидаза

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност
	Много редки	Анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	Нечести	Усещане за парене, главоболие, парестезия
	Редки	Хипоестезия, сънливост, тремор
Сърдечни нарушения	Много редки	Тахикардия
Съдови нарушения	Нечести	Зачервяване
	Редки	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Плеврален излив, стягане в гърлото
Стомашно-чревни нарушения	Редки	Болка в горната част на корема, диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Пруритус, обрив
	Много редки	Лекарствен обрив, кожна реакция
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Кристалурия*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Усещане за горещина
	Редки	Пирексия, ребаунд ефект
	Много редки	Реакция на мястото на инфузия

*Кристалурия е предпочитаният термин; нежеланата реакция се отнася до кристалурия от DAMPA

Описание на подбрани нежелани реакции

Както при всеки лекарствен продукт за интравенозно приложение, съдържащ протеини, са възможни реакции, свързани с инфузията, или реакции на свръхчувствителност. Препоръчва се пациентите да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на анафилаксия и остра алергична реакция. Когато се прилага глюкарпидаза, трябва да има на разположение подходящо оборудване за реанимация.

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност.

205 пациенти, които са получили една ($n=176$), 2 ($n=27$) или 3 ($n=2$) дози глюкарпидаза, са били оценени за анти-глюкарпидаза антитела. Четиридесет и трима от тези 205 пациенти (21%) са имали откриваеми анти-глюкарпидаза антитела след приложение, от които 32 са получили 1 доза, а 11 са получили 2 или 3 дози глюкарпидаза. Титрите на антителата са определени с помощта на „сандвич“ ELISA (ензимно свързан имуносорбентен анализ) за анти-глюкарпидаза антитела. Неутрализиращи антитела са открити при 22 от 43-мата пациенти, които са положителни за свързващи анти-глюкарпидаза антитела.

Педиатрична популация

Честотата на нежеланите реакции, свързани с глюкарпидаза, не се различава при педиатрични и възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Профилът на безопасност при деветимата пациенти, които са получили най-високите дози Voraxaze в клинични проучвания (единична доза 90,9-188,7 U/kg и/или кумулативна доза 150,0-201,8 U/kg), е подобен на профила на безопасност при всички пациенти.

В случай на предозиране се препоръчва спиране на приложението на глюкарпидаза, като пациентите трябва да се наблюдават и да се осигури подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Детоксиращи средства при антинеопластично лечение, АТС код: V03AF09.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Глюкарпидазата е рекомбинантен бактериален ензим, който хидролизира карбоксил-терминален глутамат – остатък от фолиева киселина, и структурно сродни молекули като МТХ. Глюкарпидазата преобразува МТХ в неговите неактивни метаболити DAMPA и глутамат. Тъй като DAMPA и глутаматът се метаболизират в черния дроб, глюкарпидазата осигурява алтернативен път за елиминиране на МТХ при пациенти с бъбречна дисфункция по време на лечение с високодозов МТХ.

Поради големия си молекулен размер, глюкарпидазата не преминава през клетъчната мембрана и следователно не противодейства на вътреклетъчните антинеопластични ефекти на високодозовия МТХ.

Клинична ефикасност

Ефикасността на глюкарпидазата е оценена в четири открити, многоцентрови проучвания с едно рамо за състрадателна употреба при пациенти със забавено елиминиране на МТХ поради бъбречна дисфункция. Първичната крайна точка в клиничните проучвания е посочена като клинично важно намаление (CIR) в концентрацията на МТХ и се основава на HPLC данни от централна лаборатория за МТХ. Счита се, че пациент е постигнал CIR, ако всички HPLC данни от централна лаборатория показват плазмена концентрация на МТХ след първата доза глюкарпидаза $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

В проучване 001, 44 пациенти от мъжки и женски пол са били включени в популацията за определяне на безопасност (средна възраст 53,0; диапазон 10-78 години) и са получавали средна доза 50 U/kg (диапазон от 9,80 до 58,14 U/kg). От 28 пациенти с HPLC данни от централна лаборатория 85,7% (95% CI: 68,5% до 94,3%) са постигнали CIR.

В проучване 002, 214 пациенти от мъжки и женски пол са били включени в популацията за определяне на безопасност (средна възраст 17,0; диапазон 0-82 години) и са получавали средна доза 49,23 U/kg (диапазон от 10,87 до 63,73 U/kg). От 84 пациенти с HPLC данни от централна лаборатория, 54,8% (95% CI: 44,2% до 65,0%) са постигнали CIR.

В проучване 003, 69 пациенти от мъжки и женски пол са били включени в популацията за определяне на безопасност (средна възраст 15,0; диапазон 0-71 години) и са получавали средна доза 50 U/kg (диапазон от 16,64 до 100 U/kg). От 30 пациенти с HPLC данни от централна лаборатория, 66,7% (95% CI: 48,8% до 80,8%) са постигнали CIR.

В проучване 006, 149 пациенти от мъжки и женски пол са били включени в популацията за определяне на безопасност (средна възраст 18,0; диапазон 10-78 години) и са получавали средна доза 48,73 U/kg (диапазон от 17,86 до 98,04 U/kg). От 27 пациенти с HPLC данни от централна лаборатория, 51,9% (95% CI: 34,0% до 69,3%) са постигнали CIR.

Общо 169 пациенти са включени в сборната централно оценена популация на MTX HPLC и са получили начална доза с медиана 50 единици/kg (диапазон от 11 до 60 единици/kg). CIR е постигнат при 61,5% (95% CI: 54,0% до 68,5%) от пациентите в централно оценената популация на MTX HPLC, който се поддържа до 8 дни. Намаление с > 98% (медиана) на концентрацията на MTX е настъпило в рамките на 15 минути след приложение на глюкарпидаза.

Ребаунд (дефиниран като повишаване на концентрацията на MTX с поне 1 $\mu\text{mol/l}$ и най-малко два пъти най-ниската концентрация след прилагането на глюкарпидаза) се наблюдава при 19,4% от пациентите в централно оценената популация на MTX HPLC. Като цяло половината от пациентите с ребаунд имат максимално абсолютно повишение на концентрацията на MTX между 1 и 2 $\mu\text{mol/l}$, а само 1 пациент има повишение >10 $\mu\text{mol/l}$ (този пациент е имал концентрация на MTX преди приложението на глюкарпидаза 165,86 $\mu\text{mol/l}$ и е получил доза глюкарпидаза 10,53 U/kg). От 4-мата пациенти, които имат ребаунд след първата доза глюкарпидаза и получават втора доза глюкарпидаза, има намаление на концентрацията на MTX с 84% (медиана), а 2-ма постигат CIR.

От 410 пациенти в сборната, оценена по отношение на бъбречната функция популация (пациенти, които имат поне една оценка на бъбречната функция след приложение на глюкарпидаза), които развиват серумен креатинин (sCr) степен ≥ 2 съгласно общите критерии за токсичност на изходно ниво преди приложението на глюкарпидаза, 262 (63,9%) се възстановяват до степен 0 или 1. В популацията, оценена по отношение на бъбречната функция, се наблюдава 3,5-кратно увеличение на средната концентрация на sCr от преди приложението на MTX до изходната стойност преди приложението на глюкарпидаза (0,79mg/dl до 2,79 mg/dl). След приложението на глюкарпидаза sCr продължава да се повишава (средно увеличение 0,24 mg/dl в продължение на три дни), след което започва да намалява. Средната стойност на sCr на 22-ия ден е 1,27 mg/dl. За 258 пациенти, за които могат да бъдат изчислени дните до възстановяване, медианата на времето до възстановяване е 12,5 дни (диапазон 1-213 дни).

Педиатрична популация

Сборната база данни за клинична безопасност за глюкарпидаза включва данни за 232 пациенти до 17-годишна възраст. В рамките на централно оценената популация MTX HPLC 0% (0/1) пациенти на възраст ≥ 28 дни до <2 години (подгрупа кърмачета), 31,3% (5/16) пациенти на възраст ≥ 2 до <12 години (подгрупа деца) и 49,1% (27/55) пациенти на възраст ≥ 12 до <18 години постигат CIR. Намаление с $\geq 95\%$ (медиана) на концентрацията на MTX е настъпило в рамките на 15 минути след приложение на глюкарпидаза във всички педиатрични подгрупи.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта и по етични причини до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на глюкарпидаза в отсъствие на МТХ е проучена при 8 здрави участници след приложение на 50 единици/kg като интравенозна инжекция в продължение на 5 минути. Нивата на серумна активност на глюкарпидаза са измерени чрез ензимен анализ, а общата серумна концентрация на глюкарпидаза е измерена чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA). Средната максимална серумна концентрация (C_{max}) е 3,3 µg/ml, а средната площ под кривата концентрация-време (AUC_{0-INF}) е 23,3 µg·h/ml. Фармакокинетичните параметри, установени за общата серумна концентрация на глюкарпидаза, са подобни на тези, установени за нивата на серумна активност на глюкарпидаза, с изключение на елиминационния полуживот, както е описано по-долу.

Не е наблюдавано клинично значимо кумулиране на глюкарпидаза след повторно инжектиране в рамките на МТХ цикъл.

Разпределение

Средният обем на разпределение (V_d) е 3,55 l.

Биотрансформация

Продуктът е ензим и следователно протеин. Метаболизмът на такива продукти води до разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини и поради това метаболитните пътища обикновено са известни. Следователно не се изискват класически проучвания за биотрансформация и такива не са провеждани.

Способността на основния метаболит, образуван от действието на глюкарпидазата върху МТХ (DAMPA), да индуцира или инхибира метаболизиращите CYP450 изоензими е изследвана *in vitro*, което разкрива възможна CYP1A2 и CYP2C9 ензимна индукция. Умерена индукция може да се очаква само при малка част от пациентите, които имат най-висока експозиция на DAMPA.

Елиминиране

Нивата на серумна активност на глюкарпидазата намаляват със среден елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) 5,6 часа, а общата серумна концентрация на глюкарпидаза намалява със среден $t_{1/2}$ 9 часа. Средният системен клирънс (CL) е 7,5 ml/min.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучване на фармакокинетиката на глюкарпидаза при отсъствие на МТХ при 4 участници с тежко бъбречно увреждане ($CL_{cr} < 30$ ml/min) показва, че средните фармакокинетични параметри са подобни на наблюдаваните при здрави участници.

Въз основа на това не се препоръчва корекция на дозата на глюкарпидаза при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Не е извършена официална оценка на ефекта на възрастта върху фармакокинетиката на глюкарпидаза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

Потенциалът за канцерогенност, генотоксичност и репродуктивна токсичност на глюкарпидазата не е проучен.

Съобщено е намаление на тромбоцитите в 14-дневно проучване при кучета, а интравенозни дози, еквивалентни на 278 и 1 389 единици/kg при хора, са свързани с нарастваща тежка токсичност, свързана с дозата, която е довела до смърт или преждевременна евтаназия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза
Трометамол
Цинков ацетат дихидрат

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.6).

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 5 години

Доказана е химична и физична стабилност при употреба след реконституиране в продължение на 24 часа при 2-8°C. От микробиологична гледна точка Voraxaze трябва да се използва веднага след реконституиране. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и те обикновено не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако реконституирането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C -8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml флакони от стъкло тип 1 (Ph. Eur.) с бромобутилова запушалка и стандартна отчупваща се синя обкатка.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки флакон трябва да се реконституира с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор. Реконституирането трябва да се извърши непосредствено преди употреба (не се разрежда допълнително). Трябва да се прилага интравенозно чрез интравенозна болус инжекция в продължение на 5 минути.

След реконституиране с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор всеки 1 ml съдържа 1 000 единици глюкарпидаза. За изтегляне на разтвора от флаконите трябва да се използва спринцовка, подходяща за малки обеми. Не винаги е възможно да се изтегли целият обем от 1 ml от флакона, но изтеглянето на най-малко 0,90 ml от флакона ще осигури достатъчно количество глюкарпидаза за прилагане.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1586/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 януари 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Великобритания (Северна Ирландия)

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
С цел по-нататъшно характеризиране на ефикасността и безопасността на глюкарпидаза, показана за намаляване на токсичната плазмена концентрация на метотрексат при възрастни и деца (на възраст 28 дни и повече) със забавено елиминиране на метотрексат или с риск от токсичност от метотрексат, ПРУ трябва да проведе и предостави резултатите от проучване по регистър на пациенти с приложение на глюкарпидаза, което да се проведе върху пациенти с нарушен клирънс на метотрексат съгласно съгласуван протокол.	Годишни актуализации, които се предоставят по време на годишната преоценка.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Voraxaze 1 000 единици прах за инжекционен разтвор
глюкарпидаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 1 000 единици глюкарпидаза, произведена в клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа още: лактоза, трометамол и цинков ацетат дихидрат.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекции
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Разтворете с 1 ml натриев хлорид 9 mg/ml инжекционен разтвор непосредствено преди употреба (не разреждайте допълнително).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SERB SAS, 32 rue de Monceau, 75008 Paris, Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1586/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Voraxaze 1 000 прах за инжекции
глюкарпидаза
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

след реконституиране: 1 000 единици в 1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Voraxaze 1 000 единици прах за инжекционен разтвор глюкарпидаза (glucarpidase)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Voraxaze и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете Вие или Вашето дете, преди да Ви бъде приложен Voraxaze
3. Как ще се прилага Voraxaze
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Voraxaze
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Voraxaze и за какво се използва

Активното вещество в това лекарство е глюкарпидаза, ензим, който разгражда противораковото лекарство метотрексат.

Voraxaze се използва при възрастни и деца на възраст над 28 дни, ако им се прилага метотрексат за лечение на рак, но организъмът им не е в състояние да се освобождава от метотрексат достатъчно бързо и те са изложени на риск от тежки нежелани реакции. Лекарството разгражда метотрексат в кръвния ток, намалявайки нивата му, и така спомага за контролиране на нежеланите реакции и за спиране на тяхното влошаване. То действа много бързо и може да намали количеството метотрексат в кръвта с повече от 90% за 15 минути. Лекарството не навлиза в клетките, така че не пречи на метотрексат, който вече е влязъл в раковите клетки, да действа за лечение на рака.

2. Какво трябва да знаете Вие или Вашето дете, преди да Ви бъде приложен Voraxaze

Не трябва да Ви се прилага Voraxaze

- ако сте алергични към глюкарпидаза или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Voraxaze:

Това лекарство ще Ви бъде приложено възможно най-скоро, след като Вашият лекар реши, че имате нужда от него, за да се предотвратят сериозни нежелани реакции на метотрексат.

Това лекарство не може самостоятелно да предотврати или да спре всички нежелани реакции при високите дози метотрексат, така че ще получите и други лекарства и поддържащи грижи, ако е необходимо.

Важно е Вашият лекар да знае колко е количеството на метотрексат в кръвта Ви и колко добре функционират бъбреците Ви. Ще Ви се направят изследвания, за да се установи това, преди и след лечение с това лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство може да се прилага при деца на възраст от 28 дни нагоре. Безопасността и ефикасността на това лекарство при деца на възраст под 28 дни не е установена.

Други лекарства и Vogaxaze

Това лекарство може да повлияе на количеството фолинова киселина в организма Ви, друг продукт, който може да Ви бъде даден от Вашия лекар за намаляване на токсичността от метотрексат. Като предпазна мярка Вашият лекар ще коригира времето за прилагане на фолинова киселина и Vogaxaze, за да гарантира, че между двете лекарства има поне 2 часа интервал. Вашият лекар ще поднови приложението на фолинова киселина не по-рано от 2 часа след приложението на глюкарпидаза.

По време на клинични проучвания не са съобщени други взаимодействия между това и други лекарства.

Бременност и кърмене

Говорете с Вашия лекар, ако сте бременна или кърмите, или планирате бременност.

Тъй като това лекарство се използва само при хора, на които вече е приложен метотрексат, за когото е известно, че причинява вредни ефекти на развиващото се бебе, не са провеждани проучвания, за да се определи дали това лекарство самостоятелно може да причини вредни ефекти на развиващото се бебе по време на бременност или дали се излъчва в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да ще се прилага това лекарство

Това лекарство се прилага като инжекция във вена за период от 5 минути. Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас в зависимост от Вашето тегло. Препоръчителната доза е 50 единици на килограм телесно тегло.

Тъй като лекарството се дава под лекарско наблюдение, е малко вероятно да Ви бъде дадено твърде голямо количество. Ако мислите, че Ви е дадено по-голямо количество от необходимото, трябва незабавно да говорите с Вашия лекар или медицинска сестра.

Ще бъдете наблюдавани за промени в количеството на метотрексат в кръвта след лечение с това лекарство.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или някого от медицинския персонал, ако получите някоя от следните реакции:

- Подуване на гърлото, стягане в гърдите, затруднено дишане
- Подуване на ръцете, краката, лицето, устните или устата
- Обрив, със или без зачервяване и подуване на лицето
- Треперене или студени тръпки без висока температура

Ако имате някой от изброените по-горе симптоми, може да имате сериозна алергична реакция и да се наложи спешна медицинска помощ. Тези нежелани реакции (алергични реакции) са много редки и ако се появят, обикновено това става в деня на лечението.

Трябва да кажете на Вашия лекар или на някого от медицинския персонал възможно най-скоро, ако получите някоя от следните нежелани реакции, които също са редки, но са съобщени по време на лечение с това лекарство:

- Висока температура
- Главоболие
- Усещане за изтръпване или боцкане по кожата
- Усещане за парене по кожата

Ако получите други нежелани реакции, които не са споменати в тази листовка, информирайте Вашия лекар или някой от медицинския персонал.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно (вижте информацията по-долу). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Voraxaze

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство ще Ви бъде приложено под лекарско наблюдение. Съхранява се при температура между 2 и 8°C и не трябва да се съхранява във фризер.

Срок на годност: Това лекарство няма да се използва след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка. Фармацевтът ще провери това, преди да го отпусне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Voraxaze

Активното вещество е глюкарпидаза.

Voraxaze съдържа лактоза, трометамол и цинков ацетат дихидрат.

Как изглежда Voraxaze и какво съдържа опаковката

Всяка опаковка съдържа един флакон, в който има бял или почти бял лиофилизиран прах, който трябва да се реконституира с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор (не е включен).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SERB SAS

32 rue de Monceau

75008 Paris

Франция

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA, Великобритания (Северна Ирландия)

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:
Всеки флакон Voraxaze трябва да се реконституира с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор. Реконституирането трябва да се извърши непосредствено преди употреба (не се разрежда допълнително). Трябва да се прилага интравенозно чрез болусна интравенозна инжекция в продължение на 5 минути.

След реконституиране с 1 ml стерилен натриев хлорид 0,9% инжекционен разтвор, всеки 1 ml съдържа 1000 единици глюкарпидаза. За изтегляне на разтвора от флаконите трябва да се използва спринцовка, подходяща за малки обеми. Не винаги е възможно да се изтегли целият обем от 1 ml от флакона, но изтеглянето на най-малко 0,90 ml от флакона ще осигури достатъчно количество глюкарпидаза за дозиране.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА И, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА
АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.