

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Voraxaze 1.000 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Efter rekonstituering med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning indeholder hvert hætteglas nominelt 1.000 enheder glucarpidase*.

*Produceret af *Escherichia coli* celler ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hvidt til råhvidt pulver til injektionsvæske, opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voraxaze er indiceret til at reducere methotrexats (MTX) toksiske plasmakoncentration hos voksne og børn (28 dage og derover) med forsinket eliminering af methotrexat eller med risiko for methotrexattoksicitet.

4.2 Dosering og administration

Glucarpidase er beregnet til brug under lægeligt tilsyn.

For at tage højde for alle MTX-doser og infusionsvarigheder, der kan administreres til en patient, anbefales det at anvende lokale behandlingsprotokoller eller retningslinjer, hvis de er tilgængelige, for at fastlægge, hvornår glucarpidase skal administreres.

Anbefalinger for intervention med glucarpidase skal overvejes, når plasmaniveauet af MTX er større end 2 standardafvigelser af den gennemsnitlige forventede MTX-udskillelseskurve. Administration af glucarpidase bør optimalt finde sted inden for 60 timer fra starten af infusionen af højdosis MTX, fordi livstruende toksiciteter muligvis ikke kan forebygges ud over dette tidspunkt. Kliniske data viser dog, at glucarpidase fortsætter med at være effektiv ud over dette tidsvindue.

Anbefalinger for intervention med glucarpidase er beskrevet nedenfor:

MTX-dosis:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Infusionsvarighed:	36-42 timer	24 timer	≤ 6 timer
Timer efter påbegyndelse af MTX-infusion	Tærskel for plasma-MTX-koncentration (µM)		
24 timer	-	≥ *	≥ 50
36 timer	-	≥ 30	≥ 30
42 timer	-	≥ 10	≥ 10
48 timer	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*understøttende pleje starts, når ≥ 120 µM”.

Som yderligere vejledning for patienter, der får korte MTX-infusionsregimer, kan administration af glucarpidase overvejes som beskrevet nedenfor:

MTX-dosis:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Timer efter påbegyndelse af MTX-infusion	Tærskel for plasma-MTX-koncentration (µM)	
24 timer	≥ 20	-
36 timer	-	≥ 10
48 timer	≥ 5	≥ 6

Dosering

Den anbefalede dosis er en enkelt dosis på 50 enheder pr. kg ved intravenøs bolusinjektion (i.v.), der varer 5 minutter.

Når diagnosen forsinket eliminering af methotrexat (MTX) eller risiko for MTX-toksicitet er fastslået, bør glucarpidase administreres uden forsinkelse. Til patienter med forsinket eliminering af MTX er det optimale tidsvindue til administration inden for 48-60 timer fra påbegyndelse af højdosis MTX-infusion. Folininsyre, også kendt som leucovorin, er et konkurrencesubstrat for glucarpidase, der kan konkurrere om MTX-bindingsstederne (se også pkt. 4.5). Det anbefales derfor, at folininsyre ikke administreres inden for 2 timer før eller efter administration af glucarpidase for at minimere enhver potentiel interaktion.

Intracellulær MTX vil fortsat hæmme reduktion af folat til dets aktive form efter administration af glucarpidase, og der vil således tidligst være fortsat behov for folininsyre 2 timer efter administration af glucarpidase for at genopfylde den intracellulære kilde til biologisk aktivt folat (se også pkt. 4.4).

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et studie af glucarpidasens farmakokinetik i fravær af MTX hos 4 forsøgspersoner med svær nedsat nyrefunktion (CL_{cr} <30 ml/min) viste, at de mediane farmakokinetiske parametre svarede til dem, der blev observeret hos raske forsøgspersoner.

På baggrund af dette anbefales det ikke at foretage dosisjustering af glucarpidase til patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der er ikke behov for dosisjustering hos den pædiatriske population. Se punkt 4.4.

Administration

Hvert hætteglas med Voraxaze 1.000 enheder rekonstitueres med 1 ml steril 0,9 % natriumchlorid-opløsning inden brug. Rekonstituering bør finde sted umiddelbart før brug (må ikke fortyndes yderligere). Det skal administreres intravenøst ved intravenøs bolusinjektion, der varer 5 minutter. Efter rekonstituering med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning vil hvert hætteglas indeholde 1.000 enheder glucarpidase.

En sprøjte, der er egnet til at trække små mængder op, skal bruges til at fjerne opløsningen fra hætteglassene. Det er måske ikke altid muligt at trække 1 ml op af hætteglasset, men optrækning af mindst 0,90 ml fra hætteglasset vil give en tilstrækkelig mængde glucarpidase til doseringsformål. Det intravenøse drop skal skylles før og efter administration.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Pædiatrisk population

Der er ikke foretaget nogen formel evaluering af alder for glucarpidases farmakokinetik.

Der foreligger ingen data for børn under 28 dage.

Det er vigtigt at måle baseline MTX-koncentrationer i plasma samt nyrefunktion og fortsætte med at monitorere disse under hele behandlingen med højdosis-MTX som beskrevet nedenfor.

Det anbefales at måle MTX-koncentrationer ved hjælp af HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) efter administration af glucarpidase. Aktuelle immunassays er upålidelige for prøver indsamlet efter glucarpidase-administration på grund af 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-metylpteroesyre (DAMPA), en inaktiv metabolit af MTX, der er dannet efter administration af glucarpidase, som forstyrrer målingen af MTX-koncentration. Denne interferens medfører en overvurdering af MTX-koncentrationen. Virkningen af DAMPA-interferens vil falde over tid, når DAMPA elimineres.

DAMPA-koncentrationer hos patienter, der blev behandlet med glucarpidase, faldt inden for en median halveringstid på 8,6 timer. Hos hovedparten af patienter var DAMPA-koncentrationerne faldet til under 1 µmol/l inden for 48 timer efter administration af glucarpidase. I kliniske studier er der observeret DAMPA-koncentrationer over 1 µmol/l efter 3 dage hos et fåtal (≤3 %) af patienterne.

I fravær af mere specifikt HPLC-assay anbefales det, at den folininsyredosis, der bruges i en 48 timers periode efter glucarpidase, skal baseres på MTX-koncentrationen fra en prøve, der er taget før administration af glucarpidase. Inden for 48 timer efter administration af glucarpidase kan MTX-koncentrationer, bestemt ved immunoassay, muligvis ikke bruges pålideligt til at monitorere for bedring, og konfirmative HPLC-data bør overvejes.

Mere end 48 timer efter administration af glucarpidase vil immunoassayresultater være pålidelige hos de fleste patienter og kan derfor bruges til at justere folininsyredosis eller monitorere for rebound. I kliniske studier havde ~9 % patienter med baseline MTX-koncentration ≥50 µmol/l DAMPA-niveauer, der persisterede over 1 µmol/l i mere end 4 dage.

Rutinemæssig monitorering af MTX-koncentrationer i plasma skal fortsættes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

Glucarpidase reverserer ikke underliggende nyreskade eller nyresvigt, der opstår som en konsekvens af MTX-administration, men fjerner i stedet MTX for at reducere risikoen for pådragelse af yderligere nyretoksicitet. Som sådan bør anden understøttende pleje, herunder hydrering og alkalisering af urinen, påbegyndes ved opstart af MTX-administration og fortsættes i overensstemmelse med lokale behandlingsretningslinjer.

Allergiske overfølsomhedsreaktioner er mulige efter administration af glucarpidase, se pkt. 4.8.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Glucarpidase kan nedsætte folininsyrekoncentrationen, hvilket kan nedsætte virkningen af folininsyre-redning, medmindre den doseres som anbefalet (se pkt. 4.2).

Glucarpidase kan også reducere koncentrationerne af andre folatanaloger eller folatanaloge metaboliske hæmmere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af glucarpidase til gravide kvinder. Glucarpidase administreres i kombination med MTX, der er kontraindiceret under graviditet. Da brug af MTX, et genotoksisk og teratogent middel, er en forudsætning for brugen af glucarpidase, anses lægemidlet ikke for at udgøre en yderligere risiko for patienter, der allerede får MTX. Der er ikke udført reproduktive studier af glucarpidase hos dyr. Det vides ikke, om glucarpidase forårsager skadelige virkninger under graviditet og/eller hos fosteret/det nyfødte barn, eller om det kan påvirke forplantningsevnen. Glucarpidase bør kun gives til en gravid kvinde, hvis det er absolut nødvendigt.

Amning

Det er ukendt, om glucarpidase/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslattes, om amning skal ophøre, eller behandling med Voraxaze skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen eller utilstrækkelige data, hvad angår glucarpidasens virkning på human fertilitet. Der er ikke udført fertilitetsforsøg hos dyr. Det vides ikke, om glucarpidase påvirker fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Glucarpidase påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst relaterede bivirkninger var brændende fornemmelse (<1 %), hovedpine (<1 %), paræstesi (2 %), rødme (2 %), varmfølelse (<1 %).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 1 viser bivirkningerne observeret fra kombinationen af samlede kliniske forsøgsdata (489 patienter) og indberettede bivirkninger i perioden efter markedsføring. Bivirkninger er angivet efter systemorganklasser og anvender følgende hyppigheder: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkninger indberettet for glucarpidase

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Meget sjælden	Anafylaktisk reaktion
Nervesystemet	Ikke almindelig	Brændende fornemmelse, hovedpine, paræstesi
	Sjælden	Hypoæstesi, somnolens, tremor
Hjerte	Meget sjælden	Takykardi
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Rødmen
	Sjælden	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	Pleuraeffusion, fornemmelse af at struben snører sig sammen
Mave-tarm-kanalen	Sjælden	Øvre abdominalsmerter, diarré, kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	Sjælden	Pruritus, udslæt
	Meget sjælden	Lægemiddeludslæt, hudreaktion
Nyrer og urinveje	Meget sjælden	Krystalluri*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Følelse af at være varm
	Sjælden	Pyreksi, rekyleffekt
	Meget sjælden	Reaktion ved infusionsstedet

*Krystalluri er det foretrukne udtryk. Bivirkningen refererer til DAMPA-krystalluri.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Som med ethvert intravenøst proteinprodukt er infusionsrelaterede reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner mulige.

Det anbefales, at patienter monitoreres for tegn og symptomer på anafylaksi og en akut allergisk reaktion. Lægelig behandling skal være lettilgængelig, når glucarpidase administreres.

Som med alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet.

205 patienter, der fik en (n=176), to (n=27) eller tre (n=2) doser glucarpidase, blev evalueret for anti-glucarpidase-antistoffer. 43 af disse 205 patienter (21 %) havde påviselige anti-glucarpidase-antistoffer efter administration, hvoraf 32 fik én dosis og 11 fik to eller tre doser glucarpidase.

Antistoftitlere blev bestemt ved brug af en forbindende enzymkoblet immunadsorberende analyse (ELISA) for anti-glucarpidase-antistoffer. Neutraliserende antistoffer blev påvist hos 22 ud af de 43 patienter, der testede positive for anti-glucarpidase-bindende antistoffer.

Pædiatrisk population

Forekomsten af bivirkninger relateret til glucarpidase afveg ikke mellem pædiatriske og voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Sikkerhedsprofilen for de ni patienter, der har modtaget de højeste doser af Voraxaze i kliniske studier (enkeltdosisinterval fra 90,9 til 188,7 E/kg og/eller kumulativt dosisinterval fra 150,0 til 201,8 E/kg) svarede til sikkerhedsprofilen for alle patienter.

I tilfælde af overdosering anbefales det at stoppe doseringen af glucarpidase. Patienter skal overvåges, og der skal gives passende understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: V03AF09. Afgiftningssmidler ved cytostatica-behandling.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Glucarpidase er et rekombinant bakterieenzym, der hydrolyserer det carboxylterminale glutamatfragment fra folinsyre og strukturelt relaterede molekyler, såsom MTX. Glucarpidase omdanner MTX til dets inaktive metabolitter DAMPA og glutamat. Da både DAMPA og glutamat metaboliseres i leveren, giver glucarpidase en alternativ vej til MTX-eliminering hos patienter med nedsat nyrefunktion under MTX-behandling med høj dosis.

På grund af sin store molekulære størrelse krydser glucarpidase ikke den cellulære membran og modvirker derfor ikke de intracellulære antineoplastiske virkninger af højdosis MTX.

Klinisk virkning og sikkerhed

Glucarpidases virkning er blevet evalueret i fire åbne, enkeltarmede multicenterforsøg af lægemiddel med særlig udleveringstilladelse (compassionate use) hos patienter med forsinket eliminering af MTX på grund af nedsat nyrefunktion. Det primære endepunkt i de kliniske studier blev omtalt som en klinisk vigtig reduktion i MTX-koncentration og var baseret på centrale MTX HPLC-data. En patient blev anset for at have opnået en klinisk vigtig reduktion, hvis alle centrale MTX HPLC-plasmakoncentrationer efter den første dosis glucarpidase var $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

I studie 001 var 44 mandlige og kvindelige patienter i sikkerhedspopulationen (gennemsnitsalder 53,0 med interval fra 10 til 78 år) og fik en gennemsnitsdosis på 50 E/kg (interval fra 9,80 til 58,14 E/kg). Af de 28 patienter med centrale HPLC-data opnåede 85,7 % (95 % CI: 68,5 % til 94,3 %) en klinisk vigtig reduktion.

I studie 002 var 214 mandlige og kvindelige patienter i sikkerhedspopulationen (gennemsnitsalder 17,0 med interval fra 0 til 82 år) og fik en gennemsnitsdosis på 49,23 E/kg (interval fra 10,87 til 63,73 E/kg). Af de 84 patienter med centrale HPLC-data opnåede 54,8 % (95 % CI: 44,2 % til 65,0 %) en klinisk vigtig reduktion.

I studie 003 var 69 mandlige og kvindelige patienter i sikkerhedspopulationen (gennemsnitsalder 15,0 med interval fra 0 til 71 år) og fik en gennemsnitsdosis på 50 E/kg (interval fra 16,64 til 100 E/kg). Af de 30 patienter med centrale HPLC-data opnåede 66,7 % (95 % CI: 48,8 % til 80,8 %) en klinisk vigtig reduktion.

I studie 006 var 149 mandlige og kvindelige patienter i sikkerhedspopulationen (gennemsnitsalder 18,0 med interval fra 10 til 78 år) og fik en gennemsnitsdosis på 48,73 E/kg (interval fra 17,86 til 98,04 E/kg). Af de 27 patienter med centrale HPLC-data opnåede 51,9 % (95 % CI: 34,0 % til 69,3 %) en klinisk vigtig reduktion.

I alt 169 patienter blev inkluderet i den samlede centrale MTX HPLC-population og fik en median initialdosis på 50 enheder/kg (interval fra 11 til 60 enheder/kg). Der blev opnået en klinisk vigtig reduktion hos 61,5 % (95 % CI: 54,0 % til 68,5 %) af patienterne i den centrale MTX HPLC-population, der blev opretholdt i op til 8 dage. Der forekom en median reduktion på >98 % i MTX-koncentration inden for 15 minutter efter administration af glucarpidase.

Rebound (defineret som stigning i MTX-koncentration på mindst $1 \mu\text{mol/l}$ og mindst to gange postglucarpidase-nadir) forekom hos 19,4 % af patienterne i den centrale MTX HPLC-population. Samlet set havde halvdelen af patienterne med rebound en maksimal absolut stigning i MTX-koncentration på mellem 1 og $2 \mu\text{mol/l}$, og kun 1 patient havde en stigning på $>10 \mu\text{mol/l}$ (denne patient havde en præ-glucarpidase MTX-koncentration på $165,86 \mu\text{mol/l}$ og fik en glucarpidasedosis på 10,53 E/kg). Ud af de 4 patienter, der havde rebound efter deres første glucarpidasedosis og fik en anden glucarpidasedosis, var der en median reduktion af MTX-koncentrationen på 84 %, og 2 patienter opnåede en klinisk vigtig reduktion.

Af de 410 patienter i den samlede renale evaluérbare population (patienter, der havde mindst én nyrefunktionsvurdering efter glucarpidase), som udviklede fælles toksicitetskriterier for serumkreatinin grad ≥ 2 ved baseline før glucarpidase, kom 262 sig (63,9 %) til grad 0 eller 1. I den nyreevaluérbare population var der en 3,5 gange stigning i gennemsnitlig serumkreatinin-koncentration fra præ-MTX til præ-glucarpidase-baseline (fra 0,79 mg/dl til 2,79 mg/dl). Efter administration af glucarpidase fortsatte serumkreatinin med at stige (gennemsnitlig stigning på 0,24 mg/dl over tre dage) og begyndte derefter at falde. Den gennemsnitlige serumkreatinin-værdi på dag 22 var 1,27 mg/dl. For de 258 patienter, for hvilke dage til bedring kunne beregnes, var mediantiden til bedring 12,5 dage (interval fra 1 til 213 dage).

Pædiatrisk population

Den samlede kliniske sikkerhedsdatabase for glucarpidase omfatter data for 232 patienter op til 17 år. Inden for den centrale MTX HPLC-population opnåede 0 % (0/1) patient i alderen ≥ 28 dage til <2 år (undergruppe af spædbørn), 31,3 % (5/16) patienter i alderen ≥ 2 til <12 år (undergruppe af børn) og

49,1 % 27/55 patienter i alderen ≥ 12 til < 18 år en klinisk vigtig reduktion. Der forekom en median reduktion på ≥ 95 % i MTX-koncentration inden for 15 minutter efter administration af glucarpidase i alle pædiatriske undergrupper.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for glucarpidase i fravær af MTX blev undersøgt hos 8 raske forsøgspersoner efter glucarpidase 50 enheder/kg administreret som en intravenøs injektion, der varede 5 minutter.

Aktivitetsniveauer for serumglucarpidase blev målt ved et enzymatisk assay, og samlede glucarpidase-koncentrationer i serum blev målt ved enzymkoblet immunadsorberende analyse (ELISA). Den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration ($C_{\max}$) var 3,3 $\mu\text{g/ml}$ og gennemsnitlig $\text{AUC}_{0-\infty}$ var 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$. De farmakokinetiske parametre afledt af serums samlede glucarpidasekoncentrationer svarede til dem, der blev frembragt af serumglucarpidase-aktivitetsniveauer bortset fra eliminationshalveringstid som beskrevet nedenfor.

Der er ikke observeret en klinisk relevant akkumulering af glucarpidase efter en gentagen injektion inden for en MTX-cyklus.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) var 3,55 l.

Biotransformation

Produktet er et enzym og derfor et protein. Metabolismen af sådanne produkter medfører nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer, og derfor forstås de metaboliske baner i almindelighed.

Klassiske biotransformationsstudier er derfor ikke påkrævet og er ikke udført.

Evnen hos hovedmetabolitten, der er produceret ved glucarpidases virkning på MTX (DAMPA) til at inducere eller hæmme CYP450-metaboliserende isoenzymer, er undersøgt *in vitro*, hvilket afslørede mulig enzyminduktion med CYP1A2 og CYP2C9. Moderat induktion ville kun forventes hos et fåtal patienter, der har den højeste DAMPA-eksponering.

Elimination

Aktivitetsniveauer i serumglucarpidase faldt med en gennemsnitlig eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på 5,6 timer, og glucarpidases samlede serumkoncentration faldt med et gennemsnitligt $t_{1/2}$ på 9 timer.

Den gennemsnitlige systemiske clearance (CL) var 7,5 ml/min.

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

Et studie af glucarpidases farmakokinetik i fravær af MTX hos 4 forsøgspersoner med svær nedsat nyrefunktion ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min) viste, at de mediane farmakokinetiske parametre svarede til dem, der blev observeret hos raske forsøgspersoner.

På baggrund af dette anbefales det ikke at foretage dosisjustering af glucarpidase til patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der er ikke foretaget nogen formel evaluering af alder for glucarpidases farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Glucarpidases karcinogene, genotoksiske og reproduktionstoksiske potentiale er ikke undersøgt. Der blev indberettet nedsatte blodplader i et 14-dages studie med hunde, og intravenøse ækvivalente doser på 278 og 1389 enheder/kg var forbundet med stigende svær dosisrelateret toksicitet, der medførte dødsfald eller præmatur aflivning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactose
Trometamol
Zinkacetatdihydrat

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler (se pkt. 6.6).

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas: 5 år

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved 2 til 8°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme efter rekonstitution. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C)
Må ikke fryses.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml hætteglas af type 1 (Ph Eur) med brombutyl-prop og blå, standard flip off-forsegling.

Pakningsstørrelse med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse

Hvert hætteglas skal rekonstitueres med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning. Rekonstitution skal finde sted umiddelbart før brug (må ikke fortyndes yderligere). Det skal administreres intravenøst ved intravenøs bolusinjektion, der varer 5 minutter.

Efter rekonstituering med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning vil hvert hætteglas indeholde 1.000 enheder glucarpidase. En sprøjte, der er egnet til at trække små mængder op, skal bruges til at fjerne opløsningen fra hætteglassene. Det er måske ikke altid muligt at trække en hel ml op af

hætteglasset, men optrækning af mindst 0,90 ml fra hætteglasset vil give en tilstrækkelig mængde glucarpidase til doseringsformål.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1586/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11 Januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. <FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG> FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER <BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER> <SÆRLIGE VILKÅR>>**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Storbritannien (Nordirland)

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere glucarpidasens sikkerhed og virkning, der er indiceret til at reducere methotrexats toksiske plasmakonzentration hos voksne og børn (i alderen 28 dage og derover) med forsinket methotrexat-eliminering eller risiko for methotrexat-toksicitet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af en undersøgelse fra et glucarpidase-patientregister, der skal udføres på patienter med nedsat methotrexat-clearance i henhold til en aftalt protokol.	Der skal indsendes årlige indberetninger som en del af den årlige genvurdering.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Voraxaze 1.000 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning
glucarpidase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 1.000 enheder glucarpidase produceret af *Escherichia coli* celler ved rekombinant DNA-teknologi.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactose, trometamol og zinkacetatdihydrat

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektion
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse
Rekonstitueres med 1 ml natriumchlorid 9 mg/ml injektionsvæske, opløsning, umiddelbart før brug (fortyndes ikke yderligere)

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke fryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1586/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

< Fritaget fra krav om brailleskrift.>

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Voraxaze 1.000 enheder pulver til injektions
glucarpidase
Intravenøs brug

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Efter rekonstitution: 1.000 enheder i 1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Voraxaze 1.000 enheder pulver til injektionsvæske, opløsning glucarpidase

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du eller dit barn vide, før du eller dit barn får Voraxaze
3. Sådan vil du få Voraxaze
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i dette lægemiddel er glucarpidase, et enzym, der nedbryder kræftlægemidlet methotrexat.

Voraxaze bruges til voksne og børn over 28 dage, hvis de får methotrexat til kræftbehandling, men deres krop ikke er i stand til at udskille methotrexat hurtigt nok, og de har risiko for alvorlige bivirkninger. Lægemidlet nedbryder methotrexat i blodbanen, nedsætter methotrexat-niveauerne og hjælper således med at kontrollere bivirkninger og forhindre forværring af dem. Det virker meget hurtigt og kan nedsætte mængden af methotrexat i blodet med mere end 90 % inden for 15 minutter. Lægemidlet kommer ikke ind i cellerne, så det forhindrer ikke methotrexat, der allerede er kommet ind i kræftcellerne, i at bekæmpe kræften.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Voraxaze

Du må ikke få Voraxaze

- hvis du er allergisk over for glucarpidase eller et af de øvrige indholdsstoffer i Voraxaze (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Voraxaze.

Du vil få dette lægemiddel så hurtigt som muligt, efter at din læge har besluttet, at du har brug for det for at forhindre alvorlige bivirkninger fra methotrexat.

Lægemidlet alene kan ikke forhindre eller stoppe alle bivirkningerne ved methotrexat i høj dosis, og du vil også få andre behandlinger og understøttende pleje efter behov.

Det er vigtigt, at din læge ved, hvor meget methotrexat der er i dit blod, og hvor godt dine nyrer fungerer. Du vil få taget prøver for at kontrollere dette før og efter behandling med dette lægemiddel.

Børn og unge

Dette lægemiddel kan gives til børn fra de er 28 dage. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos børn under 28 dage er endnu ikke klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Voraxaze

Dette lægemiddel kan påvirke mængden af folininsyre i din krop, et andet produkt, som lægen kan give dig for at nedsætte methotrexats giftvirkning. Som en sikkerhedsforanstaltning vil lægen justere timingen af din folininsyre og doser af Voraxaze for at sikre, at der er mindst 2 timer mellem de to lægemidler. Lægen vil tidligst genoptage indgivelse af folininsyre 2 timer efter indgivelse af glucarpidase.

Der er ikke indberettet andre interaktioner mellem dette og andre lægemidler under kliniske studier.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Da dette lægemiddel kun bruges til personer, der allerede har fået methotrexat, som vides at forårsage skadelige virkninger på fosteret, er der ikke foretaget studier for at afgøre, om dette lægemiddel alene kan forårsage skadelige virkninger på fosteret, eller om det udskilles i brystmælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan vil du få Voraxaze

Dette lægemiddel gives som en indsprøjtning i en vene (blodåre) over et tidsrum på 5 minutter. Lægen vil finde ud af den rette dosis for dig baseret på din vægt. Den anbefalede dosis er 50 enheder pr. kg kropsvægt.

Da lægemidlet bliver indgivet under lægeligt tilsyn, er det usandsynligt, at du vil få for meget. Hvis du mener, at du har fået mere end du burde, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Du vil blive overvåget for ændringer i mængden af methotrexat i dit blod efter behandling med dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller en anden sundhedsperson, hvis du oplever noget af følgende:

- Hævelse i svælget, strammende følelse i brystet, vejrtrækningsbesvær
- Hævelse i hænder, fødder, ansigt, læber eller mund
- Udslæt med eller uden rødme samt hævelse i ansigtet
- Skælven eller kuldegysninger uden feber

Hvis du har nogle af de ovennævnte symptomer, har du muligvis en alvorlig allergisk reaktion og kan have behov for akut lægehjælp. Disse bivirkninger (allergiske reaktioner) er meget sjældne, og hvis de forekommer, så forekommer de sædvanligvis på behandlingsdagen.

Du bør fortælle det til lægen eller en anden sundhedsperson hurtigst muligt, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, som også er sjældne, men er indberettet under behandling med dette lægemiddel:

- Feber

- Hovedpine
- En prikkende eller stikkende fornemmelse i huden
- En brændende fornemmelse i huden

Hvis du oplever andre bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, skal du fortælle det til lægen eller en anden sundhedsperson.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte (se nedenstående oplysninger).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Du vil blive givet dette lægemiddel under lægeligt tilsyn.

Lægemidlet skal opbevares mellem 2°C og 8°C og må ikke opbevares i en fryser.

Sidste anvendelsesdato: Dette lægemiddel vil ikke blive brugt efter den udløbsdato, der er angivet på hætteglasset og yderkartonen. Apotekspersonalet vil kontrollere dette, før lægemidlet udleveres.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Voraxaze indeholder:

- Aktivt stof: glucarpidase.
- Øvrige indholdsstoffer: lactose, trometamol og zinkacetatdihydrat.

Udseende og pakningsstørrelser

Hver pakning indeholder et hætteglas med et hvidt eller råhvidt frysetørret pulver, der skal rekonstitueres med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning (medfølger ikke).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Frankrig

Fremstiller

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Storbritannien (Nordirland)

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Hvert hætteglas med Voraxaze skal rekonstitueres med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning. Rekonstitution skal finde sted umiddelbart før brug (må ikke fortyndes yderligere). Det skal administreres intravenøst ved intravenøs bolusinjektion, der varer 5 minutter.

Efter rekonstituering med 1 ml steril 0,9 % natriumchloridopløsning vil hvert hætteglas indeholde 1.000 enheder glucarpidase. En sprøjte, der er egnet til at trække små mængder op, skal bruges til at fjerne opløsningen fra hætteglassene. Det er måske ikke altid muligt at trække 1 hel ml op af hætteglasset, men optrækning af mindst 0,90 ml fra hætteglasset vil give en tilstrækkelig mængde glucarpidase til doseringsformål.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.