

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voraxaze 1000 Ü süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast 1 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks vial nominaalselt 1000 ühikut glukarpidaasi*.

*Toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valge või valkjase süstelahuse pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Voraxaze on näidustatud metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni vähendamiseks aeglustunud metotreksaadi eritumise või metotreksaadi mürgistuse riski korral täiskasvanutel ja lastel (alates 28. elupäevast).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Glukarpidaasi tohib kasutada ainult arstliku järelevalve all.

Et arvestada kõigi metotreksaadi annustega ja infusiooni kestustega, mida patsiendile võib manustada, on soovitatav kasutada olemasolevaid kohalikke ravikavasid või –juhiseid, et otsustada, millal tuleks glukarpidaasi manustada.

Ravi glukarpidaasiga tuleb kaalutleda, kui metotreksaadi plasmakontsentratsioon on rohkem kui kahe standardhälbe võrra suurem selle eritumiskõvera oodatavast keskväärtusest. Glukarpidaasi on kõige parem manustada 60 tunni jooksul pärast metotreksaadi suure annuse intravenoosse infusiooni algust, sest metotreksaadi eluohtlik toksiline toime ei pruugi pärast seda ajavahemikku enam ennetatav olla. Samas on kliiniliste andmete põhjal teada, et glukarpidaas on efektiivne ka hilisema manustamise korral.

Glukarpidaasiga ravi soovitused on kirjeldatud allpool:

Metotreksaadi annus:	< 1 g/m ²	1...8 g/m ²	8...12 g/m ²
Infusiooni kestus:	36...42 tundi	24 tundi	≤ 6 tundi
Tunde metotreksaadi infusiooni algusest	Metotreksaadi plasmakontsentratsiooni läviväärtus (µM)		
24 tundi	-	~*	≥ 50
36 tundi	-	≥ 30	≥ 30
42 tundi	-	≥ 10	≥ 10
48 tundi	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*alustada toetavat ravi, kui plasmakontsentratsioon $\geq 120 \mu\text{M}$.

Täiendav juhend glukarpidaasi manustamise kohta patsientidele, kes saavad metotreksaati lühiajalise infusiooniga:

Metotreksaadi annus:	3–3,5 g/m ²	5 g/m ²
Tunde metotreksaadi infusiooni algusest	Metotreksaadi plasmakontsentratsiooni läviväärtus (μM)	
24 tundi	≥ 20	-
36 tundi	-	≥ 10
48 tundi	≥ 5	≥ 6

Annustamine

Soovitav on üksikannus 50 ühikut kehakaalu kilogrammi kohta 5 minuti jooksul intravenoosse boolussüstega.

Kui patsiendil on diagnoositud metotreksaadi aeglustunud eritumine või metotreksaadi mürgistuse risk, tuleb viivitamata manustada glukarpidaasi. Aeglustunud metotreksaadi eritumisega patsientidele on parim aeg glukarpidaasi manustamiseks 48...60 tunni jooksul pärast metotreksaadi suure annuse infusiooni alustamist. Foliinhape ehk leukovoriin on glukarpidaasi substraat, mis võib konkureerida metotreksaadiga glukarpidaasi seondumiskohtade pärast (vt ka lõik 4.5). Seega on võimalike koostoimete vältimiseks soovitatav foliinhapet mitte manustada 2 tunni jooksul enne ja pärast glukarpidaasi manustamist.

Pärast glukarpidaasi manustamist inhibeerib rakusisene metotreksaat jätkuvalt folaadi redutseerumist selle aktiivseks vormiks, mistõttu püsib foliinhappe vajadus, et täiendada rakusisest bioloogiliselt aktiivse folaadi lähteaine varusid, aga mitte varem kui 2 tundi pärast glukarpidaasi manustamist. (Vt ka lõik 4.4)

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Neljal raske neerukahjustusega patsiendil (kreatiniini kliirens $< 30 \text{ ml/min}$) selgus ilma metotreksaadita tehtud glukarpidaasi farmakokineetika uuringutest, et peamised farmakokineetilised näitajad sarnanesid tervete inimeste omadele.

Seetõttu ei soovitata neerukahjustusega patsientidel glukarpidaasi annuseid kohandada.

Lapsed

Lastel ei ole vaja annuseid kohandada. Vt lõik 4.4.

Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muutmiseks lisage 1000 ühikut Voraxaze'i sisaldavale viaalile 1 ml steriilset 0,9% naatriumkloriidi lahust. Ravim tuleb lahustada vahetult enne manustamist (lahust rohkem mitte lahjendada). Ravim tuleb manustada intravenoosse boolussüstega 5 minuti jooksul.

Pärast 1 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml ravimilahust 1000 ühikut glukarpidaasi.

Lahuse eemaldamiseks viaalist tuleb kasutada väikesemahulist süstalt. Alati ei pruugi olla võimalik viaalist 1 ml kätte saada. Kui viaalist saadakse vähemalt 0,9 ml lahust, on annustamiseks piisavalt glukarpidaasi.

Loputage intravenoosset kateetrit enne ja pärast ravimi manustamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

Lapsed

Patsiendi vanuse mõju glukarpidaasi farmakokineetikale ei ole vormikohaselt hinnatud.

Nooremate kui 28-päevaste laste kohta andmed puuduvad.

Kui kasutatakse suuri metotreksaadi annuseid, on vaja mõõta algset metotreksaadi plasmakontsentratsiooni ja neerutalitlust ning jätkata nende näitajate jälgimist, nagu allpool kirjeldatud.

Pärast glukarpidaasi manustamist on metotreksaadi kontsentratsiooni mõõtmiseks soovitatav kasutada kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat. Pärast glukarpidaasi manustamist võetud proovide analüüsimine mõne praegu kättesaadava immuuanalüüsiga ei anna usaldusväärseid tulemusi, sest glukarpidaasi toimel tekib metotreksaadi inaktiivne metaboliit 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehappe, mis segab metotreksaadi kontsentratsiooni mõõtmist. Segava metaboliidi tõttu on mõõdetud metotreksaadi kontsentratsioon tegelikust suurem. Segav mõju väheneb aja jooksul, kui see metaboliit organismist eritatakse.

4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehappe keskmine poolväärtusaeg glukarpidaasi kasutanud patsientidel oli 8,6 tundi. Enamikel patsientidel langes 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehappe kontsentratsioon alla 1 µmol/l 48 tunni jooksul pärast glukarpidaasi manustamist. Kliinilistes uuringutes oli väikesel osal (≤ 3%) patsientidest 3 päeva pärast glukarpidaasi manustamist 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehappe kontsentratsioon üle 1 µmol/l.

Kui kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat ei ole võimalik kasutada, on soovitatav, et foliinhappe annus, mis manustatakse 48 tunni jooksul pärast glukarpidaasi, põhineks enne glukarpidaasi manustamist mõõdetud metotreksaadi kontsentratsioonil. 48 tunni jooksul pärast glukarpidaasi manustamist ei pruugi immuuanalüüsiga mõõdetud metotreksaadi kontsentratsioonid olla piisavalt usaldusväärsed, et tuvastada võimalikku tagasilöögi fenomeni. Kaaluda tuleks tulemuste kinnitamist kõrgefektiivse vedelikkromatograafiaga.

Hiljem kui 48 tundi pärast glukarpidaasi manustamist tehtud immuuanalüüsi tulemused on enamikel patsientidel usaldusväärsed ja neid saab kasutada foliinhappe annuse kohandamiseks või võimaliku tagasilöögi fenomeni tuvastamiseks. Kliinilistes uuringutes oli umbes 9%-l patsientidest, kelle metotreksaadi algkontsentratsioon oli ≥ 50 µmol/l, 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehappe kontsentratsioon üle 1 µmol/l kauem kui 4 päeva.

Metotreksaadi plasmakontsentratsiooni tuleb korrapäraselt mõõta, võttes aluseks kohalikud suunised.

Glukarpidaas ei paranda metotreksaadi manustamisest tingitud neerukahjustusi või -puudulikkust. See eemaldab organismist metotreksaadi, et vähendada edasist neerutoksilisuse riski. Seetõttu peab metotreksaadi manustamise ajal alustama toetusraviga, mille hulka kuuluvad näiteks piisava vedelikukoguse tagamine organismis ja uriini leelistamine. Toetusraviga tuleb jätkata kohalike ravisuuniste alusel.

Glukarpidaasi manustamise järel võib tekkida allergilisi ülitundlikkusreaktsioone, vt lõik 4.8.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Glukarpidaas võib vähendada foliinhappe kontsentratsiooni, mis võib vähendada foliinhappe päästvat toimet, välja arvatud juhul, kui seda annustatakse vastavalt soovitudele (vt lõik 4.2).

Glukarpidaas võib vähendada ka muude folaadi analoogide või folaadi analoogide metabolismi inhibiitorite kontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Glukarpidaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Glukarpidaasi manustatakse koos metotreksaadiga, mis on raseduse ajal vastunäidustatud. Kuna glukarpidaasi kasutakse vaid koos metotreksaadiga, millel on genotoksiline ja teratogeenne toime, ei peeta glukarpidaasi kasutamist täiendavaks ohuks patsientidele, keda juba ravitakse metotreksaadiga. Glukarpidaasi reproduktiivse toksilisuse kohta ei ole loomuringuid korraldatud. Ei ole teada, kas glukarpidaas avaldab kahjulikku mõju raseduse ajal ja/või lootele/vastsündinule või kas see võib mõjutada fertiilsust. Glukarpidaasi võib rasedatele manustada vaid vältimatu vajaduse korral.

Imetamine

Ei ole teada, kas glukarpidaas või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb valida, kas katkestada imetamine või katkestada/vältida ravi glukarpidaasiga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust emale.

Fertiilsus

Glukarpidaasi mõju kohta inimese fertiilsusele andmeid vähe või need puuduvad. Glukarpidaasi mõju kohta fertiilsusele ei ole loomuringuid korraldatud. Ei ole teada, kas glukarpidaas mõjutab fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Glukarpidaas ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Sagedaseimad ravimi kõrvaltoimed on põletustunne (< 1%), peavalu (< 1%), paresteesia (2%), õhetus (2%) ja kuumatunne (< 1%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 1 on kõrvaltoimed, mis on selgunud kliiniliste uuringute (489 patsiendi) koondandmetest ja pärast ravimi turule laskmist saadud teadetest. Kõrvaltoimed on jaotatud organisüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel. Viimasel juhul on kasutusel järgmised kategooriad: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras

Tabel 1 Glukarpidaasi teadaolevad kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
	Väga harv	Anafülaktiline reaktsioon
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Põletustunne, peavalu, paresteesia
	Harv	Hüpoesteesia, unisus, värisemine
Südamehäired	Väga harv	Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Õhetus
	Harv	Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Pleuraefusioon, pitsitustunne kurgus
Seedetrakti häired	Harv	Valu ülakõhus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Sügelus, lööve
	Väga harv	Nahareaktsioonid
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Kristalluuria*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Kuumatunne
	Harv	Püreksia, tagasilöögi fenomen
	Väga harv	Infusioonikoha reaktsioon

*Kristalluuria on eelistermin, mis tähistab 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpterohappest tingitud kristalluuriat

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Glukarpidaas võib sarnaselt teistele veeni kaudu manustatavatele valgulise koostisega ravimitele tekitada ülitundlikkus- või infusioonikohaga seotud reaktsioone.

Soovitav on jälgida patsiente võimaliku anafülaksia või ägeda allergilise reaktsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes. Glukarpidaasi manustamisel peab olema arstiabi kohe kättesaadav.

Sarnaselt teistele valgulise koostisega ravimitele võib glukarpidaas olla immunogeenne. 205 patsiendil, kes said kas 1 (n=176), 2 (n=27) või 3 (n=2) annust glukarpidaasi, mõõdeti glukarpidaasivastaste antikehade esinemist. Pärast manustamist leiti glukarpidaasivastaseid antikehasid 43 patsiendil 205-st (21%-l), kusjuures neist 32 patsienti olid saanud 1 annuse ja 11 patsienti kas 2 või 3 annust glukarpidaasi. Antikehade tiiter määrati kasutades kihelist immunoensüümmeetodit (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) glukarpidaasivastaste antikehade sisaldust. 43 patsiendist, kellel oli leitud glukarpidaasivastaseid antikehasid, tuvastati neutraliseerivaid antikehasid 22-l.

Lapsed

Glukarpidaasiga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus on täiskasvanutel ja lastel ühesugune.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üheksal patsiendil, kellele kliinilistes uuringutes manustati suurimad annused Voraxaze'i (üksikannus vahemikus 90,9...188,7 Ü/kg ja/või kumulatiivne annus vahemikus 150,0...201,8 Ü/kg), oli teiste patsientidega sarnane ohutusprofiil.

Üleannustamise korral on soovitatav lõpetada glukarpidaasi manustamine. Patsiente tuleb jälgida ja tagada neile sobiv toetusravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastase ravi toksilise toime vastased ained, ATC kood: V03AF09.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Glukarpidaas on rekombinantne bakteriensüüm, mis hüdrolyüsib foolhappe ja sellega struktuurilt sarnaste molekulide, näiteks metotreksaadi karboksüül-otsas paiknevat glutamaadi jääki.

Glukarpidaasi toimet tekivad metotreksaadist inaktiivsed metaboliidid 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehape ja glutamaat. Kuna need metaboliidid lagunevad maksas, on glukarpidaasi manustamine alternatiivne võimalus metotreksaadi eemaldamiseks neerukahjustusega patsientide organismist metotreksaadi suurte annustega ravi ajal.

Glukarpidaas on suur molekul, mistõttu see ei läbi rakumembraani ega takista metotreksaadi suurte annuste kasvjavastast toimet rakkudes.

Kliiniline efektiivsus

Glukarpidaasi efektiivsust on hinnatud neljas uuringus (avatud, mitme keskusega, ravimitele laiendatud juurdepääsuga ja kontrollrühmata uuringud) patsientidel, kellel oli neerutalitluse häirete tõttu metotreksaadi eritumine aeglustunud. Kesklabori kõrgefektiivse vedelikkromatograafia tulemuste põhjal oli kliiniliste uuringute esmane tulemusnäitaja metotreksaadi kontsentratsiooni kliiniliselt oluline vähenemine. Patsient arvati olevat saavutanud kliiniliselt olulise vähenemise, kui kõik pärast glukarpidaasi esimese annuse manustamist kesklaboris mõõdetud metotreksaadi plasmakontsentratsioonid olid $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

Uuringus 001 oli ohutuspopulatsioonis 44 mees- ja naissoost patsienti (vanuse mediaan 53,0; vanusevahemik 10...78 aastat), kellele manustati mediaanselt 50 Ü/kg (annused vahemikus 9,80...58,14 Ü/kg). 28 patsiendist, kellel mõõdeti metotreksaadi kontsentratsioone kesklaboris, saavutasid kliiniliselt olulise vähenemise 85,7% (95% usaldusvahemik: 68,5...94,3%)

Uuringus 002 oli ohutuspopulatsioonis 214 mees- ja naissoost patsienti (vanuse mediaan 17,0; vanusevahemik 0...82 aastat), kellele manustati mediaanselt 49,23 Ü/kg (annused vahemikus 10,87...63,73 Ü/kg). 84 patsiendist, kellel mõõdeti metotreksaadi kontsentratsioone kesklaboris, saavutasid kliiniliselt olulise vähenemise 54,8% (95% usaldusvahemik: 44,2...65,0%).

Uuringus 003 oli ohutuspopulatsioonis 69 mees- ja naissoost patsienti (vanuse mediaan 15,0; vanusevahemik 0...71 aastat), kellele manustati mediaanselt 50 Ü/kg (annused vahemikus 16,64...100 Ü/kg). 30 patsiendist, kellel mõõdeti metotreksaadi kontsentratsioone kesklaboris, saavutasid kliiniliselt olulise vähenemise 66,7% (95% usaldusvahemik: 48,8...80,8%).

Uuringus 006 oli ohutuspopulatsioonis 149 mees- ja naissoost patsienti (vanuse mediaan 18,0; vanusevahemik 10...78 aastat), kellele manustati mediaanselt 48,73 Ü/kg (annused vahemikus 17,86...98,04 Ü/kg). 27 patsiendist, kellel mõõdeti metotreksaadi kontsentratsioone kesklaboris, saavutasid kliiniliselt olulise vähenemise 51,9% (95% usaldusvahemik: 34,0...69,3%)

Kokku kaasati kesksesse kõrgefektiivse vedelikkromatograafiaga mõõdetud metotreksaadi kontsentratsiooni populatsiooni 169 patsienti, kelle esimene annus oli mediaanselt 50 Ü/kg (vahemikus 11...60 Ü/kg). Selles populatsioonis saavutas kuni kaheksa päeva kestva metotreksaani kliiniliselt olulise vähenemise 61,5% patsientidest (95% usaldusvahemik: 54,0...68,5%). 15 minuti jooksul pärast glukarpidaasi manustamist oli metotreksaadi kontsentratsiooni vähenemise mediaan üle 98%.

Keskse kõrgefektiivse vedelikkromatograafiaga mõõdetud metotreksaadi kontsentratsiooni populatsiooni patsientidest 19,4%-l esines tagasilöögi fenomen (defineeritud kui metotreksaadi

konsentratsiooni suurenemine vähemalt 1 $\mu\text{mol/l}$ võrra ja vähemalt kaks korda võrreldes väikseima konsentratsiooniga glukarpidaasi manustamise järel). Kokkuvõttes oli pooltel tagasilöögi fenomeniga patsientidel metotreksaadi konsentratsiooni maksimaalne absoluutne suurenemine 1...2 $\mu\text{mol/l}$. Ainult ühel patsiendil suurenes konsentratsioon > 10 $\mu\text{mol/l}$ (sel patsiendil oli metotreksaadi konsentratsioon enne glukarpidaasi manustamist 165,86 $\mu\text{mol/l}$ ja tema glukarpidaasi annus oli 10,53 Ü/kg). Neljal patsiendil, kellel tekkis tagasilöögi fenomen pärast esimest annust ja kes said ka teise annuse glukarpidaasi, vähenes metotreksaadi konsentratsioon keskmiselt 84%, kahel patsiendil esines kliiniliselt oluline vähenemine.

262 patsiendil (63,9%) 410-st, kes olid ühises neerutalitluse hindamise rühmas (kellel hinnati neerutalitlust pärast glukarpidaasi manustamist vähemalt ühel korra) ja kellel kreatiini sisaldus vereseerumis glukarpidaasi algkonsentratsiooni juures vastas ≥ 2 . aste toksilisusele, taastus aste 0 või 1. Neerutalitluse hindamise rühmas avaldus 3,5-kordne keskmine kreatiinisalduse suurenemine vereseerumis, kui võrrelda enne metotreksaadi ja enne glukarpidaasi manustamist mõõdetud tulemusi (0,79 mg/dl-lt 2,79 mg/dl-le). Pärast glukarpidaasi manustamist jätkus kolme päeva jooksul kreatiini sisalduse kasv vereseerumis (keskmiselt 0,24 mg/dl-t), seejärel hakkas see vähenema. Keskmine kreatiini sisaldus 22. päeval oli 1,27 mg/dl. 258 patsiendil, kelle taastumiseks kulunud päevi sai arvutada, oli taastumisaaja mediaan 12,5 päeva (vahemik 1...213 päeva).

Lapsed

Glukarpidaasi kliinilise ohutuse koondandmebaasis on andmeid 232 kuni 17-aastase patsiendi kohta. Keskse kõrgefektiivse vedelikkromatograafiaga mõõdetud metotreksaadi konsentratsiooni populatsiooni patsientidest saavutas metotreksaadi konsentratsiooni kliiniliselt olulise vähenemise 0% (0/1) ≥ 28 -päevastest kuni < 2-aastastest patsientidest (imikute alarühm), 31,3% (5/16) ≥ 2 kuni < 12-aastastest patsientidest (laste alarühm) ja 49,1% (27/55) ≥ 12 - kuni < 18-aastastest patsientidest. Kõigis alaealiste patsientide rühmades vähenes metotreksaadi konsentratsioon 15 minuti jooksul pärast glukarpidaasi manustamist mediaanselt $\geq 95\%$.

Ravimipreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ja eetilistel põhjustel ei ole olnud võimalik saada viidatava ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ajakohastatakse ravimi omaduste kokkuvõtet vastavalt viidatava ravimi ravimi omaduste kokkuvõttele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ilma metotreksaadita uuriti glukarpidaasi farmakokineetikat kaheksal tervel vabatahtlikul pärast 50 Ü/kg glukarpidaasi manustamist veeni 5 minuti jooksul. Glukarpidaasi aktiivsust vereseerumis mõõdeti ensüümanalüüsiga ja glukarpidaasi totaalselt konsentratsiooni vereseerumis mõõdeti immunoensüümmeetodiga. Maksimaalne keskmine seerumikonsentratsioon (C_{max}) oli 3,3 $\mu\text{g/ml}$ ja keskmine kõveraallala ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) oli 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Farmakokineetilised näitajad, mis arvutati glukarpidaasi totaalse konsentratsiooni põhjal vereseerumis, sarnanesid neile, mis saadi vereseerumist glukarpidaasi aktiivsuse põhjal. Erand oli poolväärtusaeg (vt allpool).

Seni ei ole täheldatud glukarpidaasi kliiniliselt olulist kuhjumist pärast korduvat süstimist metotreksaadi ravitsükli jooksul.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala (V_d) oli 3,55 l.

Biotransformatsioon

See ravim on ensüüm, järelikult on tegemist valguga. Sellised ravimid lõhustuvad ainevahetuses väikesteks peptiidideks ja üksikuteks aminohapeteks, seega on ainevahetusrajad üldiselt teada. Seetõttu ei ole tavapärased biotransformatsiooni uuringud vajalikud ja neid ei ole tehtud.

In vitro on uuritud metotreksaadi peamise metaboliidi 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehappe indutseerivat või inhibeerivat toimet CYP450 metaboolsetele isoensüümidele. Uuring näitas ensüümide CYP1A2 ja CYP2C9 võimalikku indutseerimist. Oodata võib ensüümide mõõdukat indutseerimist vähestel patsientidel, kelle organismis on suurim kogus 4-deoksü-4-amino-N¹⁰-metüülpteroehapet.

Eritumine

Glukarpidaasi aktiivsuse vähenemise keskmine poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) seerumis oli 5,6 tundi ja üldglukarpidaasi kontsentratsiooni keskmine $t_{1/2}$ oli 9 tundi. Keskmine süsteemne kliirens oli 7,5 ml/min.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Neljal raske neerukahjustusega patsiendil (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) selgus ilma metotreksaadita tehtud glukarpidaasi farmakokineetika uuringutest, et peamised farmakokineetilised näitajad sarnanesid tervete inimeste omadele.

Seetõttu ei soovitata neerukahjustusega patsientidel glukarpidaasi annuseid kohandada.

Lapsed

Patsiendi vanuse mõju glukarpidaasi farmakokineetikale ei ole ametlikult hinnatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid üldiselt vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mistõttu need tulemused ei ole kliiniliselt olulised.

Glukarpidaasi võimalikku kartsinogeenset, geno- ja reproduktiivtoksilist toimet ei ole uuritud.

Koertega tehtud 14-päevases uuringus teatati vereliistakute vähenemisest. Annused, mis inimestel oleksid võrdväärsed 278 ja 1389 Ü/kg-ga, olid seotud kasvava raskest annustest tingitud toksilisusega, mis põhjustas surmajuhtumeid või vajadust enneaegseks eutanaasiaks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos

Trometamool

Tsinkatsetaadidihüdraat

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada (vt lõik 6.6).

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 5 aastat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsiline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb Voraxaze kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (temperatuuril 2°...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi 3 ml klaasviaalid (Euroopa farmakopöa) bromobutüülist punnkorgi ja sinise eemaldatava kattega.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Iga viaali sisu tuleb lahustada 1 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega. Ravim tuleb lahustada vahetult enne manustamist (lahust rohkem mitte lahjendada). Ravim tuleb manustada intravenoosse boolussüstega 5 minuti jooksul.

Pärast 1 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml ravimilahust 1000 ühikut glukarpidaasi. Lahuse viaalist välja tõmbamiseks tuleb kasutada väikesemahulist süstalt. Alati ei pruugi olla võimalik viaalist 1 ml kätte saada. Kui viaalist saadakse vähemalt 0,9 ml lahust, on see piisav ühe glukarpidaasi annuse manustamiseks piisav.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Pariis
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1586/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 11 Jaanuar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA, Suurbritannia (Põhja-Iirimaa)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83 /EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Tuleb põhjalikumalt kirjeldada, kui efektiivselt ja ohutult vähendab glukarpidaas metotreksaadi toksilist plasmakontsentratsiooni täiskasvanutel ning lastel (alates 28.elupäevast), kellel on metotreksaadi eritumine aeglustunud või esineb metotreksaadi mürgistuse risk. Selleks peab müügiloa hoidja korraldama ettenähtud kava alusel uuringu glukarpidaasi patsiendiregistrisse kantud ja metotreksaadi eritumise häiretega patsientide kohta, ning esitama saadud tulemused.	Aasta jooksul tehtud uuendused tuleb esitada iga-aastase ümberhindamise ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Voraxaze 1000 Ü süstelahuse pulber
Glukarpidaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 1000 ühikut glukarpidaasi, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: laktoosi, trometamooli ja tsinkatsetaadihüdraati

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstepulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne
Lahustage 1ml naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahuses vahetult enne kasutamist (rohkem mitte lahjendada)

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSE KORRAL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Pariis, Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/21/1586/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

<Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.>

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Voraxaze 1000 Ü süstepulber
Glukarpidaas
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: 1000 Ü/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Voraxaze 1000 Ü süstelahuse pulber *glukarpidaas*

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Voraxaze ja milleks seda kasutatakse
2. Mida teil või teie lapsel on vaja teada enne Voraxaze'i kasutamist
3. Kuidas Voraxaze'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Voraxaze'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Voraxaze ja milleks seda kasutatakse

Ravimi toimeaine on ensüüm glukarpidaas, mis lagundab vähiravimit metotreksaati.

Voraxaze'i kasutatakse täiskasvanutel ja vanematel kui 28-päevastel lastel, kellele manustatakse vähiraviks metotreksaati ja kelle organism ei suuda metotreksaati piisavalt kiiresti eritada, mistõttu esineb raskete kõrvaltoimete risk. See ravim lagundab metotreksaati vereringes, vähendades nii metotreksaadi kontsentratsiooni veres. See hoiab metotreksaadi kõrvaltoimeid kontrolli all ja takistab nende süvenemist. Voraxaze toimib väga kiiresti ja võib 15 minutiga vähendada metotreksaadi sisaldust veres üle 90%-i. See ravim ei sisene rakkudesse, seega ei ole juba rakkudesse jõudnud metotreksaadi vähivastane toime takistatud.

2. Mida teil või teie lapsel on vaja teada enne Voraxaze'i kasutamist

Voraxaze'i ei tohi kasutada

- kui olete glukarpidaasi või selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Voraxaze'i kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Kui teie arsti hinnangul on teil seda ravimit metotreksaadi raskete kõrvaltoimete vältimiseks vaja, siis manustatakse seda ravimit nii kiiresti kui võimalik.

Sellest ravimist ei piisa, et vältida või peatada kõiki kõrvaltoimeid, mis kaasnevad metotreksaadi suurte annuste manustamisega. Te saate vastavalt vajadusele ka muud (toetavat) ravi.

Teie arst peab teadma metotreksaadi sisaldust teie veres ja seda, kui hästi teie neerud töötavad. Selleks tehakse teile analüüse enne ja pärast ravi selle ravimiga.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit võib manustada lastele alates 28. elupäevast. Selle ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole alla 28-päevastel lastel teada.

Muud ravimid ja Voraxaze

See ravim võib mõjutada foliinhappe sisaldust teie kehas. Foliinhape on veel üks ravim, mida arst võib teile määrata metotreksaadi mürgise toime vähendamiseks. Ettevaatusabinõuna kohandab teie arst foliinhappe manustamise ajastust ja Voraxaze'i annuseid, et nende kahe ravimi manustamise vahele jääks vähemalt 2 tundi. Teie arst ei manusta teile järgmist foliinhappe annust enne, kui glukarpidaasi manustamisest on möödunud vähemalt 2 tundi.

Kliiniliste uuringute ajal ei ole leitud Voraxaze'i koostoimeid teiste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Voraxaze'i kasutatakse ainult patsientidel, kes juba kasutavad metotreksaati (mille kahjulik toime lootele on teada). Seetõttu ei ole uuritud, kas ainult Voraxaze'i kasutamine võib loodet kahjustada või kas see ravim eritub rinnapiimaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet

3. Kuidas seda ravimit kasutada

Voraxaze'i manustatakse veeni 5 minuti jooksul. Arst määrab õige annuse vastavalt teie kehakaalule. Soovitav annus on 50 ühikut ühe kehakaalu kilogrammi kohta. Seda ravimit manustatakse arstliku järelevalve all, mistõttu on üleannustamine ebatõenäoline. Kui olete enda arvates liiga palju ravimit saanud, pidage nõu oma arsti või õega. Pärast ravi Voraxaze'iga jälgitakse metotreksaadi sisaldust teie veres.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Andke kohe arstile või mõnele muule tervishoiutöötajale teada, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest:

- kõri turse, pitsitustunne rinnus, hingamisraskused
- käe- või jalalabade, näo, huulte või suu turse
- lööve koos või ilma näo õhetuse ja turseta
- värisemine või külmavärinad ilma palavikuta

Kui teil esineb mõni loetletud sümptomitest, võib teil olla raske allergiline reaktsioon ja võite vajada kiiret arstiabi. Need kõrvaltoimed (allergilised reaktsioonid) on väga harvad ja tekivad tavaliselt raviga samal päeval.

Andke nii kiiresti kui võimalik arstile või mõnele muule tervishoiutöötajale teada, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest, mis on samuti harvad, kuid mis võivad tekkida selle ravimiga ravimise ajal:

- palavik
- peavalu
- kipitus- või torkiv tunne nahal
- kõrvetustunne nahal

Kui teil tekib mis tahes muid kõrvaltoimeid, mida ei ole selles infolehes nimetatud, teavitage sellest oma arsti või muud tervishoiutöötajat.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Voraxaze'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Seda ravimit manustatakse teile arstliku järelevalve all. Seda säilitatakse temperatuuril 2...8 °C. Sügavkülmas mitte säilitada.

Kõlblik kuni: ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja välispakendil. Proviisor kontrollib seda kuupäeva enne ravimi väljastamist.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Voraxaze sisaldab

Toimeaine on glukarpidaas.

Voraxaze sisaldab laktoosi trometamooli ja tsinkatsetaatdihüdraati

Kuidas Voraxaze välja näeb ja pakendi sisu

Igas pakis on 1 viaal valge või valkja lüofiliseeritud pulbriga, mis tuleb lahustada 1 ml-s steriilses 0,9% naatriumkloriidi lahuses (ei ole kaasas).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja nimi ja aadress

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Pariis
Prantsusmaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA, Suurbritannia (Põhja-Iirimaa)

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: [//www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Viaalis sisalduv Voraxaze'i tuleb muuta manustamiskõlblikuks 1 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega. Ravim tuleb lahustada vahetult enne manustamist (lahust rohkem mitte lahjendada). Ravim tuleb manustada intravenoosse boolussüstega 5 minuti jooksul.

Pärast 1 ml 0,9% naatriumkloriidi lahusega manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 1000 ühikut glukarpidaasi. Lahuse viaalist välja tõmbamiseks tuleb kasutada väikesemahulist süstalt. Alati ei pruugi olla võimalik viaalist 1 ml kätte saada. Kui viaalist saadakse vähemalt 0,9 ml lahust, on see piisav ühe glukaripidaasi annuse manustamiseks piisav.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA ERANDLIKEL TINGIMUSTEL

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Müügiloa andmine erandlikel tingimustel**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda müügiloa erandlikel tingimustel, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.