

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voraxaze 1.000 unità polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%, ogni flaconcino contiene una quantità nominale di 1.000 unità di glucarpidasi*.

*Prodotta in cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Voraxaze è indicato per ridurre concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Glucarpidasi deve essere usata sotto supervisione medica.

Per tenere conto di tutte le dosi di metotrexato (MTX) che possono essere somministrate a un paziente e la relativa durata di infusione, si raccomanda di utilizzare protocolli o linee guida di trattamento locali, se disponibili, per determinare quando deve essere somministrata glucarpidasi.

Le raccomandazioni per l'intervento con glucarpidasi sono prese in considerazione quando i livelli plasmatici di MTX sono maggiori di 2 deviazioni standard della media prevista della curva di escrezione di MTX. Inoltre la somministrazione di glucarpidasi deve idealmente avvenire entro 60 ore dall'inizio dell'infusione di HDMTX, perché le tossicità potenzialmente fatali possono non essere prevenibili oltre questo momento. Tuttavia i dati clinici mostrano che glucarpidasi continua ad essere efficace oltre questa finestra temporale.

Le raccomandazioni per l'intervento con glucarpidasi sono mostrate in dettaglio di seguito:

Dose MTX:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Durata dell'infusione:	36-42 ore	24 ore	≤ 6 ore
Ore dopo l'inizio dell'infusione di MTX	Concentrazione plasmatica limite di MTX (μM)		
24 ore	-	.*	≥ 50
36 ore	-	≥ 30	≥ 30

42 ore	-	≥ 10	≥ 10
48 ore	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*iniziare le cure di supporto quando $\geq 120 \mu\text{M}$ ".

Come ulteriore guida per i pazienti che ricevono regimi brevi di infusione con MTX, la somministrazione di glucarpidasi può essere presa in considerazione come mostrato in dettaglio di seguito:

Dose MTX:	3-3,5 g/m²	5 g/m²
Ore dopo l'inizio dell'infusione di MTX	Concentrazione plasmatica limite di MTX (μM)	
24 ore	≥ 20	-
36 ore	-	≥ 10
48 ore	≥ 5	≥ 6

Posologia

La dose raccomandata è una dose singola di 50 unità per chilogrammo (kg) mediante iniezione endovenosa (EV) in bolo della durata di 5 minuti.

Una volta stabilita la diagnosi di eliminazione ritardata di metotrexato o di rischio di tossicità da MTX, glucarpidasi deve essere somministrata subito; per i pazienti con eliminazione ritardata di MTX, la finestra temporale ottimale per la somministrazione è entro 48-60 ore dall'inizio dell'infusione di MTX ad alto dosaggio. L'acido folinico, conosciuto anche come leucovorin, è un substrato competitivo di glucarpidasi che può competere per i siti di legame di MTX (vedere anche paragrafo 4.5). Si raccomanda pertanto di non somministrare acido folinico nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di glucarpidasi, per ridurre al minimo eventuali potenziali interazioni.

In seguito alla somministrazione di glucarpidasi, MTX intracellulare continuerà ad inibire la riduzione di folato alla sua forma attiva, pertanto l'acido folinico continuerà ad essere necessario non prima di 2 ore dopo la somministrazione di glucarpidasi per poter sostituire la fonte intracellulare di folato biologicamente attivo (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

Uno studio di farmacocinetica di glucarpidasi in assenza di MTX in 4 soggetti con grave compromissione renale ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) ha mostrato che i parametri farmacocinetici medi erano simili a quelli osservati in soggetti sani.

Su questa base, non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio di glucarpidasi in pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione pediatrica. Vedere paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione

Ricostituire ogni flaconcino di Voraxaze 1.000 unità con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% prima dell'uso. La ricostituzione deve avvenire subito prima dell'uso (non diluire ulteriormente). Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa mediante iniezione endovenosa in bolo della durata di 5 minuti.

Dopo la ricostituzione con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%, ogni mL conterrà 1.000 unità di glucarpidasi.

Per estrarre la soluzione dai flaconcini deve essere usata una siringa adatta a prelevare piccoli volumi. Potrebbe non essere sempre possibile prelevare 1 mL completo dal flaconcino, ma il prelievo di almeno 0,90 mL dal flaconcino fornirà una quantità di glucarpidasi adeguata per il dosaggio. Lavare la linea endovenosa prima e dopo la somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Popolazione pediatrica

Non è stata eseguita alcuna valutazione formale dell'effetto dell'età sulla farmacocinetica di glucarpidasi.

Non sono disponibili dati in bambini di età inferiore a 28 giorni.

È importante misurare le concentrazioni plasmatiche di MTX e la funzione renale al basale e continuare a monitorarle nel corso del trattamento con alte dosi di MTX, come descritto di seguito.

Si raccomanda il metodo della cromatografia ad alta prestazione (HPLC) per misurare le concentrazioni di MTX dopo la somministrazione di glucarpidasi. Gli attuali saggi immunologici per i campioni raccolti in seguito a somministrazione di glucarpidasi non risultano affidabili a causa dell'acido 4-deossi-4-amino-N¹⁰-metilpteroico (DAMPA), un metabolita inattivo di MTX che si forma a seguito della somministrazione di glucarpidasi e che interferisce con la misurazione della concentrazione di MTX. Questa interferenza porta ad una sovrastima della concentrazione di MTX. L'effetto dell'interferenza di DAMPA diminuirà nel tempo quando DAMPA verrà eliminato.

Le concentrazioni di DAMPA in pazienti trattati con glucarpidasi rientrano in un'emivita media di 8,6 ore. Nella maggior parte dei pazienti le concentrazioni di DAMPA scendono ad un valore inferiore a 1 µmol/L entro 48 ore dalla somministrazione di glucarpidasi. Negli studi clinici sono state osservate concentrazioni di DAMPA superiori a 1 µmol/L oltre 3 giorni in una piccola minoranza (≤3%) di pazienti.

In assenza di saggi HPLC più specifici, si raccomanda che la dose di acido folinico usata in un periodo di 48 ore dopo glucarpidasi si basi sulla concentrazione di MTX di un campione prelevato prima della somministrazione di glucarpidasi. Entro 48 ore dopo la somministrazione di glucarpidasi, le concentrazioni di MTX determinate mediante saggio immunologico non possono essere usate in modo affidabile a causa del rimbalzo e deve essere presa in considerazione una HPLC di conferma.

Oltre 48 ore dopo la somministrazione di glucarpidasi i risultati del saggio immunologico saranno affidabili nella maggior parte dei pazienti e pertanto potranno essere usati per aggiustare la dose di acido folinico e monitorare il rimbalzo. Negli studi clinici circa il 9% dei pazienti con concentrazione basale di MTX $\geq 50\mu\text{mol/L}$ aveva livelli di DAMPA che sono rimasti superiori a 1 µmol/L per oltre 4 giorni.

Il monitoraggio di routine delle concentrazioni plasmatiche di MTX deve essere proseguito in conformità alle linee guida locali.

Glucarpidasi non annulla il danno renale preesistente o l'insufficienza renale che si verifica in conseguenza della somministrazione di MTX, ma rimuove MTX per ridurre il rischio di provocare ulteriore tossicità renale. Pertanto, all'inizio della somministrazione di MTX, devono essere avviate altre cure di supporto, compresa idratazione e alcalinizzazione delle urine, e proseguite in conformità alle linee guida locali sul trattamento.

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico dopo la somministrazione di glucarpidasi, vedere paragrafo 4.8.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A meno che non sia somministrata alle dosi raccomandate, glucarpidasi può ridurre la concentrazione di acido folinico, il che può diminuire l'effetto di salvataggio dell'acido folinico (vedere paragrafo 4.2).

Glucarpidasi può anche ridurre le concentrazioni di altri analoghi del folato o di inibitori metabolici di analoghi del folato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di glucarpidasi in donne in gravidanza non esistono. Glucarpidasi viene somministrata in associazione a MTX, che è controindicato in gravidanza. Poiché l'uso di MTX, un agente genotossico e teratogeno, è un prerequisito per l'uso di glucarpidasi, non si ritiene che il medicinale presenti un rischio aggiuntivo ai pazienti che già ricevono MTX. Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione con glucarpidasi in animali. Non è noto se glucarpidasi provochi effetti dannosi durante la gravidanza e/o sul feto/nascituro o se possa influenzare la capacità riproduttiva. Glucarpidasi deve essere somministrata ad una donna in gravidanza solo se chiaramente necessario.

Allattamento

Non è noto se glucarpidasi/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con glucarpidasi tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I dati relativi all'effetto di glucarpidasi sulla fertilità umana non esistono o sono in numero limitato. Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità negli animali. Non è noto se glucarpidasi comprometta la fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Glucarpidasi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse correlate più frequenti sono state sensazione di bruciore (<1%), cefalea (<1%), parestesia (2%), rossore (2%), sensazione di calore (<1%).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 1 riporta le reazioni avverse osservate dalla combinazione di dati raggruppati di studi clinici (489 pazienti) e delle reazioni avverse segnalate durante il periodo di post marketing. Le reazioni avverse sono presentate per categorie organo-sistemiche e di frequenza, definite in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Reazioni avverse segnalate per glucarpidasi

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Molto Raro	Reazione anafilattica
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Sensazione di bruciore, cefalea, parestesia
	Raro	Ipoestesia, sonnolenza, tremore
Patologie cardiache	Molto Raro	Tachicardia
Patologie vascolari	Non comune	Rossore
	Raro	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Versamento pleurico, tensione della gola
Patologie gastrointestinali	Raro	Dolore addominale superiore, diarrea, nausea, vomito.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Raro	Prurito, eruzione cutanea
	Molto Raro	Eruzione da farmaci, reazione cutanea
Patologie renali e urinarie	Molto Raro	Cristalluria*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Sensazione di calore
	Raro	Piressia, effetto rimbalzo
	Molto Raro	Reazione in sede di infusione

*Cristalluria è il termine preferito; la reazione avversa si riferisce a cristalluria di DAMPA

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Come per qualsiasi prodotto proteico per via endovenosa, sono possibili reazioni correlate all'infusione o reazioni di ipersensibilità.

Si raccomanda di monitorare i pazienti per segni e sintomi di anafilassi e di reazione allergica acuta. Quando viene somministrata glucarpidasi deve essere immediatamente disponibile assistenza medica. Come con tutte le proteine terapeutiche, esiste la possibilità di immunogenicità. Duecentocinque pazienti che hanno ricevuto 1 (n=176), 2 (n=27) o 3 (n=2) dosi di glucarpidasi sono stati valutati per gli anticorpi anti-glucarpidasi. Quarantatré di questi 205 pazienti (21%) avevano anticorpi anti-glucarpidasi rilevabili dopo la somministrazione, 32 dei quali avevano ricevuto 1 dose e 11 avevano ricevuto 2 o 3 dosi di glucarpidasi. I titoli anticorpali sono stati determinati usando un saggio immuno-assorbente legato ad un enzima ponte (ELISA) per gli anticorpi anti-glucarpidasi. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati in 22 dei 43 pazienti che sono risultati positivi per gli anticorpi anti-glucarpidasi.

Popolazione pediatrica

L'incidenza degli eventi avversi correlati a glucarpidasi non differisce tra pazienti pediatrici e adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il profilo di sicurezza dei nove pazienti che hanno ricevuto le dosi più alte di Voraxaze negli studi clinici (intervallo della dose singola 90,9 – 188,7 U/kg e/o intervallo della dose cumulativa 150,0 – 201,8 U/kg) era simile al profilo di sicurezza di tutti i pazienti.

In caso di sovradosaggio si raccomanda di interrompere la somministrazione di glucarpidasi; i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione e devono essere fornite cure di supporto appropriate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente detossificante per trattamento antineoplastico, codice ATC: V03AF09.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Glucarpidasi è un enzima batterico ricombinante che idrolizza il residuo glutammato carbossi-terminale dall'acido folico e delle molecole strutturalmente correlate, quali MTX. Glucarpidasi converte MTX nei suoi metaboliti inattivi DAMPA e glutammato. Poiché sia DAMPA che glutammato sono metabolizzati dal fegato, glucarpidasi fornisce una via alternativa per l'eliminazione di MTX in pazienti con disfunzione renale durante il trattamento con MTX ad alto dosaggio. A causa delle sue ampie dimensioni molecolari, glucarpidasi non attraversa la membrana cellulare e pertanto non contrasta gli effetti intracellulari antineoplastici di MTX ad alto dosaggio.

Efficacia clinica

L'efficacia di glucarpidasi è stata valutata in quattro studi in aperto, multicentrici, di uso compassionevole, a braccio singolo in pazienti con eliminazione ritardata di MTX a causa di disfunzione renale. L'endpoint primario negli studi clinici era la riduzione clinicamente importante (CIR) della concentrazione di MTX ed era basato sui dati centrali di MTX mediante HPLC. La CIR si riteneva raggiunta se tutte le concentrazioni plasmatiche centrali di MTX mediante HPLC dopo la prima dose di glucarpidasi erano ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$.

Nello studio 001, 44 pazienti di sesso maschile e femminile sono stati inseriti nella popolazione di sicurezza (età mediana 53,0; intervallo 10-78 anni) e hanno ricevuto una dose mediana di 50 U/kg (intervallo 9,80-58,14 U/kg). Dei 28 pazienti con dati HPLC centrali, l'85,7% (IC 95%: 68,5%-94,3%) ha raggiunto una CIR.

Nello studio 002, 214 pazienti di sesso maschile e femminile sono stati inseriti nella popolazione di sicurezza (età mediana 17,0; intervallo 0-82 anni) e hanno ricevuto una dose mediana di 49,23 U/kg (intervallo 10,87-63,73 U/kg). Degli 84 pazienti con dati HPLC centrali, il 54,8% (IC 95%: 44,2%-65,0%) ha raggiunto una CIR.

Nello studio 003, 69 pazienti di sesso maschile e femminile sono stati inseriti nella popolazione di sicurezza (età mediana 15,0; intervallo 0-71 anni) e hanno ricevuto una dose mediana di 50,00 U/kg (intervallo 16,44-100 U/kg). Dei 30 pazienti con dati HPLC centrali, il 66,7% (IC 95%: 48,8%-80,8%) ha raggiunto una CIR.

Nello studio 006, 149 pazienti di sesso maschile e femminile sono stati inseriti nella popolazione di sicurezza (età mediana 18,0; intervallo 10-78 anni) e hanno ricevuto una dose mediana di 48,73 U/kg (intervallo 17,86-98,04 U/kg). Dei 27 pazienti con dati HPLC centrali, l'51,9% (IC 95%: 34,0%-69,3%) ha raggiunto una CIR.

È stato incluso un totale di 169 pazienti nella popolazione cumulativa di MTX misurato dal laboratorio centrale mediante HPLC e che aveva ricevuto una dose mediana iniziale di 50 Unità/kg (intervallo 11-60 Unità/kg). Una CIR è stata raggiunta dal 61,5% (IC 95%: 54,0%-68,5%) di pazienti nella popolazione di MTX misurato dal laboratorio centrale mediante HPLC e si è protratta fino a 8 giorni.

Si è verificata una riduzione media > 98% della concentrazione di MTX entro 15 minuti dopo la somministrazione di glucarpidasi.

Il rimbalzo (definito come aumento della concentrazione di MTX di almeno 1 µmol/L e almeno due volte il nadir post-glucarpidasi) si è verificato nel 19,4% dei pazienti nella popolazione MTX misurato dal laboratorio centrale tramite HPLC. Complessivamente metà dei pazienti con rimbalzo ha avuto un aumento massimo assoluto nella concentrazione di MTX tra 1 e 2 µmol/L, e solo 1 paziente ha avuto un aumento >10 µmol/L (questo paziente aveva una concentrazione di MTX pre-glucarpidasi pari a 165,86 µmol/L e aveva ricevuto una dose di glucarpidasi di 10,53 U/kg). Nei 4 pazienti che hanno avuto il rimbalzo dopo la prima dose di glucarpidasi e hanno ricevuto una seconda dose di glucarpidasi, è stata registrata una riduzione mediana della concentrazione di MTX dell'84% e 2 hanno raggiunto una CIR.

Dei 410 pazienti della popolazione combinata renale valutabile (pazienti con almeno una valutazione della funzione renale post-glucarpidasi) che hanno sviluppato criteri di tossicità comune di creatinina sierica (sCr) di grado ≥ 2 al basale pre-glucarpidasi, 262 (63,9%) hanno recuperato al grado 0 o 1. Nella popolazione renale valutabile vi è stato un aumento di 3,5 volte nella concentrazione media di sCr dal valore pre-MTX al valore basale pre-glucarpidasi (da 0,79 mg/dL a 2,79 mg/dL). Dopo la somministrazione di glucarpidasi, sCr ha continuato ad aumentare (aumento medio di 0,24 mg/dL nel corso di tre giorni), e poi ha iniziato a diminuire. Il valore medio sCr al giorno 22 era di 1,27 mg/dL. Per i 258 pazienti per cui è stato possibile calcolare i giorni al recupero, il tempo mediano al recupero era di 12,5 giorni (intervallo 1-213 giorni).

Popolazione pediatrica

La banca dati cumulativa di sicurezza clinica per glucarpidasi comprende dati da 232 pazienti fino ad una età di 17 anni. Nella popolazione MTX misurato dal laboratorio centrale tramite HPLC, lo 0% (0/1) dei pazienti con età compresa tra ≥ 28 giorni e <2 anni (sottogruppo infanti), il 31,3% (5/16) pazienti di età compresa tra ≥ 2 e <12 anni (sottogruppo bambini) e il 49,1% (27/55) di pazienti di età compresa tra ≥ 12 e <18 anni ha raggiunto una CIR. Si è verificata una riduzione mediana > 95% della concentrazione di MTX entro 15 minuti dopo la somministrazione di glucarpidasi in tutti i sottogruppi pediatrici.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di glucarpidasi in assenza di MTX è stata studiata in 8 soggetti sani dopo somministrazione di glucarpidasi 50 Unità/kg mediante iniezione endovenosa della durata di 5 minuti. I livelli di attività di glucarpidasi sierica sono stati misurati mediante saggio enzimatico e le concentrazioni totali sieriche di glucarpidasi sono state misurate mediante saggio immuno-assorbente legato ad un enzima (ELISA). La media della concentrazione sierica massima (C_{max}) era 3,3 µg/mL e la media dell'area sotto la curva (AUC_{0-INF}) era 23,3 µg·h/mL. I parametri di farmacocinetica derivanti dalle concentrazioni sieriche totali di glucarpidasi erano simili a quelle generate dai livelli di attività di glucarpidasi sierica, ad eccezione dell'emivita di eliminazione come descritto di seguito.

Non è stato osservato un accumulo clinicamente rilevante di glucarpidasi dopo un'iniezione ripetuta in un ciclo di MTX.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione (V_d) era 3,55 L.

Biotrasformazione

Il prodotto è un enzima, quindi una proteina. Il metabolismo di tali prodotti prevede la degradazione a piccoli peptidi e singoli amminoacidi e, pertanto, le vie metaboliche sono generalmente note. Di conseguenza non è stato necessario svolgere studi classici di biotrasformazione.

La capacità del metabolita principale prodotto dall'azione di glucarpidasi su MTX (DAMPA) di indurre o inibire gli isoenzimi metabolizzanti il CYP450 è stata studiata *in vitro*, il che ha rivelato una possibile induzione enzimatica con CYP1A2 e CYP2C9. Si prevede una modesta induzione solo in una minoranza di pazienti che hanno la più alta esposizione a DAMPA.

Eliminazione

I livelli di attività di glucarpidasi sierica sono diminuiti con una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 5,6 ore e la concentrazione totale sierica di glucarpidasi si è ridotta con un $t_{1/2}$ medio di 9 ore. La clearance (CL) sistemica media era di 7,5 mL/min.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

Uno studio di farmacocinetica di glucarpidasi in assenza di MTX in 4 soggetti con compromissione renale severa ($CL_{cr} < 30$ mL/min) ha mostrato che i parametri farmacinetici medi erano simili a quelli osservati nei soggetti sani.

Su questa base, non è raccomandato alcun aggiustamento del dosaggio di glucarpidasi nei pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

Non è stata condotta alcuna valutazione formale dell'effetto dell'età sulla farmacocinetica di glucarpidasi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Il potenziale cancerogeno, genotossico e di tossicità sulla riproduzione di glucarpidasi non è stato studiato.

In uno studio di 14 giorni sul cane è stata segnalata una riduzione di piastrine, e dosi endovenose di 278 e 1.389 Unità/kg equivalenti a quelle umane sono state associate ad un aumento grave di tossicità correlata alla dose che ha portato a decesso o eutanasia prematura.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco delle sostanze ausiliarie

Lattosio
Trometamolo
Acetato di zinco diidrato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri: 5 anni

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione è stata dimostrata per 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, Voraxaze deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utente e non dovrebbero normalmente superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo 1 (Ph Eur) da 3 mL con tappo in bromobutile e sigillo blu a strappo (*flip off*) standard.

Formato della confezione: 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%. La ricostituzione deve avvenire subito prima dell'uso (non diluire ulteriormente). Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa mediante iniezione endovenosa in bolo della durata di 5 minuti.

Dopo la ricostituzione con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%, ogni mL conterrà 1.000 unità di glucarpidasi. Per estrarre la soluzione dai flaconcini deve essere usata una siringa adatta a prelevare piccoli volumi. Potrebbe non essere sempre possibile prelevare 1 mL completo dal flaconcino, ma il prelievo di almeno 0,90 mL dal flaconcino fornirà una quantità adeguata di glucarpidasi per il dosaggio.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1586/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Gennaio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Regno Unito (Irlanda del Nord)

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RPM approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di glucarpidasi per ridurre le concentrazioni plasmatiche tossiche di metotrexato in adulti e bambini (di età pari e superiore a 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità da metotrexato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio da un registro di pazienti trattati con glucarpidasi, da svolgersi su pazienti con compromissione della clearance di metotrexato in base a un protocollo concordato.	Aggiornamenti annuali da presentare al momento della rivalutazione annuale.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Voraxaze 1.000 unità polvere per soluzione iniettabile
Glucarpidasi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 1.000 unità di glucarpidasi prodotta in cellule di *Escherichia coli* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: lattosio, trometamolo e acetato di zinco diidrato

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso
Ricostituire con 1 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL subito prima dell'uso (non diluire ulteriormente)

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Parigi, Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1586/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

<Giustificazione per non apporre il Braille accettata.>

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Voraxaze 1.000 unità polvere per iniettabile
Glucarpidasi
Usa endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dopo la ricostituzione: 1.000 unità in 1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Voraxaze 1.000 unità polvere per soluzione iniettabile *glucarpidasi*

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Voraxaze e a cosa serve
2. Cosa lei o suo figlio/a deve sapere prima che le venga somministrato Voraxaze
3. Come viene somministrato Voraxaze
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Voraxaze
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Voraxaze e a cosa serve

Il principio attivo di questo medicinale è glucarpidasi, un enzima che distrugge il medicinale antitumorale metotrexato.

Voraxaze è usato negli adulti e nei bambini di età superiore a 28 giorni ai quali è stato somministrato metotrexato come trattamento antitumorale, ma il cui organismo non è in grado di eliminarlo con velocità sufficiente e che sono a rischio di effetti indesiderati gravi. Il medicinale distrugge metotrexato presente nel flusso sanguigno, riducendone i livelli e in tal modo aiuta a controllare gli effetti indesiderati e ne impedisce il peggioramento. Funziona molto velocemente e in 15 minuti può ridurre di oltre il 90% la quantità di metotrexato presente nel flusso sanguigno. Il medicinale non penetra nelle cellule, per cui non impedisce a metotrexato già penetrato nelle cellule tumorali di svolgere la propria azione antitumorale.

2. Cosa lei o suo/a figlio/a deve sapere prima che le venga somministrato Voraxaze

Non prenda Voraxaze

- se è allergico a glucarpidasi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Voraxaze.

Questo medicinale le sarà somministrato non appena possibile, dopo che il medico ne avrà stabilito la necessità per prevenire effetti indesiderati gravi del metotrexato.

Questo medicinale da solo non può prevenire o interrompere tutti gli effetti indesiderati di metotrexato ad alto dosaggio e, se necessario, le saranno anche somministrati altri trattamenti e cure di supporto.

È importante che il medico sappia quanto metotrexato è presente nel suo sangue e stabilisca la funzionalità dei reni. Sarà pertanto sottoposto a esami prima e dopo il trattamento con questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale può essere somministrato a bambini a partire dai 28 giorni di età. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei bambini con meno di 28 giorni di età non sono state stabilite.

Altri medicinali e Voraxaze

Questo medicinale può influenzare la quantità di acido folinico presente nell'organismo; si tratta di un altro prodotto che il medico le può somministrare per ridurre la tossicità di metotrexato. Come precauzione, il medico modificherà il tempo di somministrazione di acido folinico e le dosi di Voraxaze per assicurare che siano intercorse almeno 2 ore tra i due medicinali. Il medico riprenderà la somministrazione di acido folinico non prima di 2 ore dopo la somministrazione di glucarpidasi.

Negli studi clinici non è stata segnalata alcuna altra interazione tra questo e altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico.

Poiché questo medicinale viene utilizzato soltanto in persone a cui è già stato somministrato metotrexato, che è noto per causare danni al feto, non sono stati eseguiti studi per determinare se questo medicinale da solo possa avere effetti dannosi sul feto durante la gravidanza o se sia escreto nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come viene somministrato questo medicinale

Questo medicinale viene somministrato come iniezione in una vena, della durata di 5 minuti. Il medico calcolerà la dose adatta a lei, in base al peso. La dose raccomandata è di 50 Unità per chilogrammo di peso corporeo.

Poiché il medicinale è somministrato sotto supervisione medica, è improbabile che ne riceva troppo. Se ritiene di aver ricevuto più medicinale del dovuto, informi il medico o l'infermiere.

Sarà monitorato per verificare i cambiamenti della quantità di metotrexato nel sangue dopo il trattamento con questo medicinale.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o un membro del personale sanitario se manifesta uno dei seguenti sintomi:

- gonfiore della gola, costrizione al torace, difficoltà a respirare
- gonfiore di mani, piedi, viso, labbra o bocca
- eruzione con o senza vampata e gonfiore del viso
- tremore o brividi senza febbre

Se ha uno dei sintomi elencati sopra, potrebbe avere una reazione allergica grave e potrebbe necessitare di cure mediche urgenti. Questi effetti indesiderati (reazioni allergiche) sono molto rari e, ove del caso, si verificano generalmente il giorno del trattamento.

Informi appena possibile il medico o un membro del personale sanitario se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, che sono rari ma sono stati segnalati durante il trattamento con questo medicinale:

- febbre
- mal di testa
- sensazione di formicolio o pizzicore sulla pelle
- sensazione di bruciore sulla pelle

Se manifesta qualsiasi altro effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, informi il medico o un membro del personale sanitario.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente (vedere dettagli di seguito).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Voraxaze

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale le sarà somministrato sotto supervisione medica. Il medicinale è conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e non deve essere tenuto in congelatore.

Data limite di utilizzo: questo medicinale non sarà usato dopo la data di scadenza indicata sul flaconcino e sulla scatola esterna. Il farmacista controllerà la data di scadenza prima che il medicinale venga dispensato.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Voraxaze

Il principio attivo è glucarpidasi.

Gli altri componenti sono: lattosio, trometamolo e acetato di zinco diidrato.

Descrizione dell'aspetto di Voraxaze e contenuto della confezione

Ogni confezione contiene un flaconcino con polvere liofilizzata di colore bianco o biancastro da ricostituire con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% (non inclusa).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

SERB SAS

40 Avenue George V
75008 Parigi
Francia

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Regno Unito (Irlanda del Nord)

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ogni flaconcino di Voraxaze deve essere ricostituito con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%. La ricostituzione deve avvenire subito prima dell'uso (non diluire ulteriormente). Deve essere somministrato per via endovenosa mediante iniezione endovenosa in bolo della durata di 5 minuti.

Dopo la ricostituzione con 1 mL di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9%, ogni mL conterrà 1.000 unità di glucarpidasi. Per estrarre la soluzione dai flaconcini deve essere usata una siringa adatta a prelevare piccoli volumi. Potrebbe non essere sempre possibile prelevare 1 mL completo dal flaconcino, ma il prelievo di almeno 0,90 mL dal flaconcino fornirà una quantità di glucarpidasi adeguata per il dosaggio.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI PRESENTATE DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for human medicinal products*, CHMP) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report*, EPAR).