

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voraxaze 1,000 unità trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Wara r-rikostituzzjoni b'1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride, kull kunjett ikun fih 1,000 unità nominali ta' glucarpidase*.

*Prodott f'ċelluli ta' *Escherichia coli* b'teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab abjad għal off-white għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Voraxaze huwa indikat biex inaqqas il-konċentrazzjoni tossika ta' methotrexate fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (b'età ta' 28 jum u akbar) b'eliminazzjoni mdewma tal-methotrexate jew f'riskju ta' tossiċità bil-methotrexate.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Glucarpidase huwa maħsub għal użu taħt superviżjoni medika.

Sabiex jitqiesu d-dożi tal-MTX u t-tulijiet tal-infużjoni kollha li jistgħu jingħataw lil pazjent, huwa rakkomandat li jintużaw protokollu tat-trattament jew linji gwida lokali jekk disponibbli, biex jiġi ddeterminat meta għandu jingħata glucarpidase.

Ir-rakkomandazzjonijiet għal intervent bi glucarpidase jiġu kkunsidrati meta l-livelli ta' MTX fil-plażma jkunu oghla minn 2 devjazzjonijiet standard tal-kurva tat-tneħħija mistennija medja tal-MTX. Barra minn hekk, l-għoti ta' glucarpidase idealment għandu jseħh fi żmien 60 siegħa mill-bidu tal-infużjoni bl-MTX b'doża għolja, minhabba li tossiċitajiet li jkunu ta' periklu għall-ħajja għandu mnejn ma jkunux jistgħu jiġu evitati wara dan il-punt ta' hin. Madankollu, *data* klinika turi li glucarpidase jibqa' effettiv wara dan il-perjodu ta' hin.

Ir-rakkomandazzjonijiet għal intervent bi glucarpidase huma mogħtija fid-dettall hawn taħt:

Doża ta' MTX:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Tul tal-infużjoni:	Fuq 36-42 siegħa	Fuq 24 siegħa	Fuq ≤ 6 siegħat
Sieġat wara l-bidu tal-infużjoni bl-MTX	Livell massimu tal-konċentrazzjoni tal-MTX fil-plażma (µM)		
24 siegħa	-	~*	≥ 50
36 siegħa	-	≥ 30	≥ 30

42 siegħa	-	≥ 10	≥ 10
48 siegħa	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*ibda kura ta' appoġġ meta $\geq 120 \mu\text{M}$ ".

Bħala gwida ulterjuri għall-pazjenti li jirċievu korsijiet ta' infużjoni qasira bl-MTX, l-għoti ta' glucarpidase jista' jiġi kkunsidrat kif mogħti fid-dettall hawn taħt:

Doża ta' MTX:	3-3.5 g/m²	5 g/m²
Sigħat wara l-bidu tal-infużjoni bl-MTX	Livell massimu tal-konċentrazzjoni tal-MTX fil-plażma (μM)	
24 siegħa	≥ 20	-
36 siegħa	-	≥ 10
48 siegħa	≥ 5	≥ 6

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija doża waħda ta' 50 Unità għal kull kilogramma (kg) b'injezzjoni bolus ġol-vini (IV, *intravenous*) fuq medda ta' 5 minuti.

Ladarba jiġu stabbiliti d-dijanjożi tal-eliminazzjoni mdewma tal-methotrexate (MTX) jew ir-riskju ta' tossiċità bl-MTX, glucarpidase għandu jingħata mingħajr dewmien; għal pazjenti bl-eliminazzjoni mdewma tal-MTX, il-perjodu ta' żmien ottimu għall-għoti huwa bejn 48-60 siegħa mill-bidu tal-infużjoni bl-MTX b'doża għolja. L-aċidu foliniku, magħruf ukoll bħala leucovorin, huwa substrat kompetittiv ta' glucarpidase li jista' jikkompeti għas-siti ta' rbit tal-MTX (ara wkoll Sezzjoni 4.5). Huwa għalhekk rakkomandat li l-aċidu foliniku m'għandux jingħata fi żmien is-sagħtejn qabel jew wara l-għoti ta' glucarpidase biex tiġi mminimizzata kwalunkwe interazzjoni potenzjali.

L-MTX intraċellulari ser ikompli jinibixxi t-naqqis tal-folate sal-għamla attiva tiegħu wara l-għoti ta' glucarpidase, għaldaqstant l-aċidu foliniku ser jibqa' meħtieġ mhux qabel sagħtejn wara l-għoti ta' glucarpidase sabiex jerġa' jimtela s-sors intraċellulari tal-folate bijoloġikament attiv (ara wkoll Sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċifiċi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju tal-farmakokinetika ta' glucarpidase fl-assenza tal-MTX f'4 individwi b'indeboliment sever tal-kliwi (CL_{cr} <30 mL/min) wera li l-parametri farmakokinetiċi medji kienu simili għal dawk osservati f'individwi f'saħħithom.

Fuq din il-bażi, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża ta' glucarpidase għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża għall-popolazzjoni pedjatrika. Ara sezzjoni 4.4.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Irrikostitwixxi kull kunjett ta' Voraxaze 1,000 unità b'1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride qabel jintuża. Ir-rikostituzzjoni għandha ssir immedjatament qabel jintuża (tiddilwixxix aktar). Għandu jingħata ġol-vini b'injezzjoni bolus ġol-vini fuq medda ta' 5 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni b'1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride, kull 1 mL ikun fih 1,000 unità ta' glucarpidase.

Għandha tintuża siringa adatta biex jiġibdu volumi żgħar biex is-soluzzjoni tinħareġ mill-kunjetti.

Għandu mnejn mhux dejjem ikun possibbli li jiġibed 1 mL sħiħ mill-kunjett iżda jekk jiġibdu mill-

inqas 0.90 mL mill-kunnett, dan jipprovdi ammont adegwat ta' glucarpidase għall-iskopijiet tad-dożaġġ.

Lahlaħ il-pajp għal ġol-vina qabel u wara l-ġhoti.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqet l-ebda evalwazzjoni formali tal-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta' glucarpidase.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fit-tfal li għandhom inqas minn 28 jum.

Huwa importanti li jitkejlu l-konċentrazzjonijiet tal-MTX fil-plażma u l-funzjoni tal-kliwi fil-linja bażi u li dawn ikomplu jiġu mmonitorjati matul it-trattament b'terapija b'MTX b'doża għolja, kif deskritt hawn taht.

Huwa rakkomandat metodu ta' kromatografija ta' prestazzjoni għolja (HPLC, *high performance chromatography*) għall-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-MTX wara l-ġhoti ta' glucarpidase. L-immunoassaġġi attwali mhumix affidabbli għal kampjuni miġbura wara l-ġhoti ta' glucarpidase minhabba aċidu 4-deoxy-4-amino-N¹⁰-methylpteroic (DAMPA), metabolit inattiv tal-MTX iffurmat wara l-ġhoti ta' glucarpidase, li jinterferixxi mal-kejl tal-konċentrazzjoni tal-MTX. Din l-interferenza twassal għal stima żejda tal-konċentrazzjoni tal-MTX. L-effett tal-interferenza ta' DAMPA jonqos maż-żmien hekk kif DAMPA jiġi eliminat.

Il-konċentrazzjonijiet tad-DAMPA f'pazjenti ttrattati bi glucarpidase waqgħu fi hdan half-life medja ta' 8.6 sigħat. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-konċentrazzjonijiet tad-DAMPA kienu waqgħu għal taht 1 µmol/l fi żmien 48 siegħa mill-ġhoti ta' glucarpidase. Fi studji kliniċi, il-konċentrazzjonijiet tad-DAMPA ta' aktar minn 1 µmol/l ġew osservati għal aktar minn 3 ijiem f'minoranza żgħira (≤3%) tal-pazjenti.

Fin-nuqqas ta' assaġġ HPLC aktar speċifiku huwa rakkomandat li d-doża tal-aċidu foliniku użata f'perjodu ta' 48 siegħa wara glucarpidase għandha tkun ibbażata fuq il-konċentrazzjoni tal-MTX minn kampjun meħud qabel l-ġhoti ta' glucarpidase. Fi żmien 48 siegħa wara l-ġhoti ta' glucarpidase, il-konċentrazzjonijiet tal-MTX iddeterminati mill-immunoassaġġ jistgħu ma jkunux użati b'mod affidabbli biex jimmonitorjaw għall-irkupru u għandha tiġi kkunsidrata d-*data* konfermatorja tal-HPLC.

Aktar minn 48 siegħa wara l-ġhoti ta' glucarpidase, ir-riżultati tal-immunoassaġġi jkunu affidabbli fil-maġġoranza tal-pazjenti u għalhekk jistgħu jintużaw biex tiġi aġġustata d-doża tal-aċidu foliniku jew għall-monitorjaġġ għall-irkupru. Fi studji kliniċi, ~9% tal-pazjenti b'konċentrazzjoni tal-MTX fil-linja bażi ta' ≥ 50 µmol/l kellhom livelli tad-DAMPA li ppersistew 'il fuq minn 1 µmol/l għal aktar minn 4 ijiem.

Għandu jitkompla l-monitorjaġġ ta' rutina tal-konċentrazzjonijiet tal-MTX fil-plażma skont il-linji gwida lokali.

Glucarpidase ma jreggax lura hsara fil-kliewi li kienet eżistenti minn qabel jew insuffiċjenza tal-kliewi li ssehh bħala konsegwenza tal-ġħoti tal-MTX, iżda minflok inehhi l-MTX biex inaqqas ir-riskju li tiġġarrab tossiċità ulterjuri tal-kliewi. Għaldaqstant, aktar kura ta' appogg, inkluż l-idratazzjoni u l-alkalinizzazzjoni tal-awrina, għandhom jinbdew mill-bidu nett tal-ġħoti tal-MTX u jitkomplew skont il-linji gwida lokali tat-trattament.

Huwa possibbli li jkun hemm reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva tat-tip allergiku wara l-ġħoti ta' glucarpidase ara sezzjoni 4.8.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Glucarpidase jista' jnaqqas il-konċentrazzjoni tal-aċidu foliniku, li jista' jnaqqas l-effett tas-salvataġġ tal-aċidu foliniku sakemm jinghata f' dozi skont kif huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Glucarpidase jista' jnaqqas ukoll il-konċentrazzjonijiet ta' analogi ohrajn tal-folate jew inibituri metabolici ta' analogi tal-folate.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* mill-użu ta' glucarpidase f'nisa tqal. Glucarpidase jinghata flimkien mal-MTX, li huwa kontraindikata fit-tqala. Billi l-użu tal-MTX, sustanza ġenotossika u teratoġenika, huwa prerekwizit għall-użu ta' glucarpidase, il-prodott mediċinali mhuwiex maħsub li jipprezenta riskju addizzjonali għal pazjenti li diġà jinghataw l-MTX. Ma twettqux studji fuq is-sistema riproduttiva ta' glucarpidase fl-annimali. Mhuwiex magħruf jekk glucarpidase jikkawżawx effetti li jagħmlu l-hsara waqt it-tqala u/jew fuq il-fetu/tarbija tat-twelid jew jekk jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. Glucarpidase għandu jinghata biss lil mara tqila jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk glucarpidase/metaboliti jiġux espressi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk għandux jitwaqqaf it-treddigh jew jekk għandhiex titwaqqaf jew issir astensjoni mit-terapija bi glucarpidase wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-impatt ta' glucarpidase fuq il-fertilità umana. Ma twettqux studji tal-fertilità fl-annimali. Mhuwiex magħruf jekk glucarpidase jaffettwax il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Glucarpidase m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi relatati l-aktar frekwenti kienu sensazzjoni ta' ħruq (<1%), uġiġħ ta' ras (<1%), paresteżija (2%), fwawar (2%), ħass ta' shana (<1%).

Sommarju f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati mill-kombinament ta' *data* minn studji klinici miġbura flimkien (489 pazjent) u reazzjonijiet avversi rrapportati waqt il-perjodu ta' Wara t-Tqegħid

fis-Suq. Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-kategoriji tal-frekwenza ddefiniti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull grupp tal-frekwenza l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati skont is-serjetà, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati għal glucarpidase

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Rari	Sensittività eċċessiva
	Rari Ħafna	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux Komuni	Sensazzjoni ta' hruq, Uġiġħ ta' ras, Paresteżija
	Rari	Ipoestesija, Hedla ta' nġhas, Tregħid
Disturbi fil-qalb	Rari Ħafna	Takikardija
Disturbi vaskulari	Mhux Komuni	Fwawar
	Rari	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Rari	Effużjoni plewrali, Restrizzjoni tal-ġerżuma
Disturbi gastrointestinali	Rari	Uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, Dijarea, Dardir, Rimettar
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Rari	Ħakk, Raxx
	Rari Ħafna	Reazzjoni allergika kkawżata mill-medicina, Reazzjoni tal-ġilda
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Rari Ħafna	Kristallurja*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux Komuni	Ħass ta' shana
	Rari	Deni, Effett ta' rikorrenza
	Rari Ħafna	Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni

*Kristallurja hija t-terminu ppreferut; ir-reazzjoni avversa tirreferi għall-kristallurja tad-DAMPA

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Bħal kwalunkwe prodott ta' proteina ġol-vini, jista' jkun hemm reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jew reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' anafilassi u reazzjoni allergika akuta. Għandu jkun hemm appoġġ mediku disponibbli meta jingħata glucarpidase.

Bhall-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal għal immunogeniċità. 205 pazjenti li rċewew doża waħda (n=176), 2 (n=27), jew 3 (n=2) ta' glucarpidase kienu evalwati għal antikorpi kontra glucarpidase. Tlieta u erbghin minn dawn il-205 pazjenti (21%) kellhom antikorpi kontra glucarpidase li setgħu jinstabu wara l-ghoti, li minnhom 32 irċewew doża waħda u 11 irċewew 2 jew 3 dozi ta' glucarpidase. Titri tal-antikorpi ġew iddeterminati permezz ta' assaġġ ta' immunoassorbiment enzimatiċu (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) tranzitorju għal antikorpi kontra glucarpidase. Antikorpi newtralizzanti nstabu fi 22 mit-43 pazjent li ttestjaw pożittivi għal antikorpi ta' rbit kontra glucarpidase.

Popolazzjoni pedjatrika

L-inċidenza ta' avvenimenti avversi relatati ma' glucarpidase ma kinitx differenti bejn pazjenti pedjatriċi u adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Il-profil tas-sigurtà tad-disa' pazjenti li ngħataw l-oghla doži ta' Voraxaze fl-istudji kliniċi (medda ta' doża waħda ta' 90.0 – 188.7 U/kg u/jew medda ta' doži kumulattivi ta' 150.0 – 201.8 U/kg) kien simili għall-profil tas-sigurtà tal-pazjenti kollha.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li jitwaqqaf id-dożaġġ ta' glucarpidase, il-pazjenti għandhom jiġu osservati u għandha tiġi pprovduta l-kura ta' appoġġ xierqa.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanza detossifikanti għal trattament antineoplastiku, Kodiċi ATC: V03AF09.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Glucarpidase huwa enzima batterika rikombinanti li tidrolizza r-residwu tal-glutamat tat-terminal tal-karbossil minn aċidu foliku u molekuli relatati strutturalment bħall-MTX. Glucarpidase jaqleb l-MTX għall-metaboliti inattivi tiegħu DAMPA u glutamat. Billi kemm id-DAMPA kif ukoll il-glutamat jiġu mmetabolizzati mill-fwied, glucarpidase jipprovdi rotta alternattiva għall-eliminazzjoni tal-MTX fil-pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi waqt trattament bl-MTX b'doża għolja.

Minhabba d-daqs molekulari kbir tiegħu, glucarpidase ma jgħaddix mill-membrana ċellulari u għaldaqstant ma jaġixxi kontra l-effetti antineoplastiċi intraċellulari tal-MTX b'doża għolja.

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' glucarpidase ġiet evalwata f'erba' studji open-label, bi grupp wieħed, b'użu *compassionate* u multiċentriku f'pazjenti b'eliminazzjoni mdewma tal-MTX minhabba funzjoni hażina tal-kliwi. Il-punt aħħari primarju fl-istudji kliniċi ġie riferut bħala tnaqqis klinikament importanti (CIR, *clinically important reduction*) fil-konċentrazzjoni tal-MTX u kien ibbażat fuq *data* tal-MTX HPLC ċentrali. Pazjent kien ikkunsidrat li kiseb CIR jekk il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-MTX HPLC ċentrali kollha wara l-ewwel doża ta' glucarpidase kienu ta' $\leq 1 \mu\text{mol/L}$.

Fl-Istudju 001, 44 pazjent raġel u mara kienu fil-popolazzjoni tas-Sigurtà (età medjana ta' 53.0; medda ta' 10 – 78 sena) u rċevew doża medjana ta' 50 U/kg (medda ta' 9.80 sa 58.14 U/kg). Mit-28 pazjent b'*data* tal-HPLC ċentrali, 85.7% (CI ta' 95%: 68.5% sa 94.3%) kisbu CIR.

Fl-Istudju 002, 214-il pazjent raġel u mara kienu fil-popolazzjoni tas-Sigurtà (età medjana ta' 17.0; medda ta' 0 - 82 sena) u rċevew doża medjana ta' 49.23 U/kg (medda ta' 10.87 sa 63.73 U/kg). Mill-84 pazjent b'*data* tal-HPLC ċentrali, 54.8% (CI ta' 95%: 44.2% sa 65.0%) kisbu CIR.

Fl-Istudju 003, 69 pazjent raġel u mara kienu fil-popolazzjoni tas-Sigurtà (età medjana ta' 15.0; medda ta' 0 - 71 sena) u rċevew doża medjana ta' 50 U/kg (medda ta' 16.64 sa 100 U/kg). Mit-30 pazjent b'*data* tal-HPLC ċentrali, 66.7% (CI ta' 95%: 48.8% sa 80.8%) kisbu CIR.

Fl-Istudju 006, 149 pazjent raġel u mara kienu fil-popolazzjoni tas-Sigurtà (età medjana ta' 18.0; medda ta' 10 – 78 sena) u rċevew doża medjana ta' 48.73 U/kg (medda ta' 17.86 sa 98.04 U/kg). Mit-27 pazjent b'*data* tal-HPLC ċentrali, 51.9% (CI ta' 95%: 34.0% sa 69.3%) kisbu CIR.

Total ta' 169 pazjent kienu inklużi fil-popolazzjoni miġbura ta' MTX HPLC ċentrali u ngħataw doża inizjali medjana ta' 50 Unità/kg (medda ta' 11 sa 60 Unità/kg). Inkiseb CIR minn 61.5% (CI ta' 95%: 54.0% sa 68.5%) tal-pazjenti fil-popolazzjoni ta' MTX HPLC ċentrali li nżamm sa 8 ijiem. Tnaqqis

medjan ta' > 98% fil-konċentrazzjoni tal-MTX sehh fi żmien 15-il minuta wara l-ghoti ta' glucarpidase.

Rikorrenza (iddefinita bħala żieda fil-konċentrazzjoni tal-MTX ta' mill-inqas 1 $\mu\text{mol/L}$ u mill-inqas darbtejn in-nadir ta' wara glucarpidase) sehh fi 19.4% tal-pazjenti fil-popolazzjoni tal-MTX HPLC ċentrali. B'mod ġenerali, nofs il-pazjenti b'rikorrenza kellhom żieda assoluta massima fil-konċentrazzjoni tal-MTX ta' bejn 1 u 2 $\mu\text{mol/L}$, u pazjent wiehed biss kellu żieda ta' >10 $\mu\text{mol/L}$ (dan il-pazjent kellu konċentrazzjoni tal-MTX qabel glucarpidase ta' 165.86 $\mu\text{mol/L}$ u rċieva doża ta' glucarpidase ta' 10.53 U/kg). Mill-4 pazjenti li kellhom rikorrenza wara l-ewwel doża ta' glucarpidase tagħhom u li rċeew it-tieni doża ta' glucarpidase, kien hemm tnaqqis medjan tal-konċentrazzjoni tal-MTX ta' 84% u 2 kisbu CIR.

Mill-410 pazjenti fil-popolazzjoni miġbura tal-kliwi li tista' tiġi evalwata (pazjenti li kellhom mill-inqas valutazzjoni waħda tal-funzjoni tal-kliwi wara glucarpidase) li żviluppaw grad ≥ 2 tal-kriterji tas-tossicità komuni tal-kreatinina fis-serum (sCr, *serum creatinine*) fil-linja bażi ta' qabel glucarpidase, 262 (63.9%) irkupraw għall-grad 0 jew 1. Fil-popolazzjoni tal-kliwi li tista' tiġi evalwata kien hemm żieda ta' 3.5 darbiet fil-konċentrazzjoni medja tal-sCr minn qabel l-MTX għall-linja bażi ta' qabel glucarpidase (0.79 mg/dL sa 2.79 mg/dL). Wara l-ghoti ta' glucarpidase, l-sCr kompliet tielgħa (żieda medja ta' 0.24 mg/dL fuq tlitt ijiem), u mbagħad bdiet tonqos. Il-valur medju tal-sCr fit-22 jum kien ta' 1.27 mg/dL. Għall-258 pazjent li għalihom setgħu jiġu kkalkulati l-jiem sal-irkupru, iż-żmien medjan sal-irkupru kien ta' 12.5 ijiem (medda ta' 1–213-il jum).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-database miġbura tas-sigurtà klinika għal glucarpidase tinkludi *data* għal 232 pazjent sa 17-il sena. Fi hdan il-popolazzjoni tal-MTX HPLC ċentrali, 0% (0/1) pazjent b'età ta' ≥ 28 jum sa <sentejn (Sottogrupp tat-Trabi), 31.3% (5/16) pazjenti b'età ta' ≥ 2 sa <12-il sena (Sottogrupp tat-Tfal) u 49.1% 27/55 pazjent b'età ta' ≥ 12 sa <18-il sena kisbu CIR. Tnaqqis medjan ta' $\geq 95\%$ fil-konċentrazzjoni tal-MTX sehh fi żmien 15-il minuta wara l-ghoti ta' glucarpidase fis-sottogruppi pedjatriċi kollha. Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'Ċirkustanzi Eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta' etika ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' glucarpidase fl-assenza tal-MTX ġiet studjata fi 8 individwi f'saħħithom wara li ngħataw 50 Unità/kg ta' glucarpidase bħala injezzjoni ġol-vini fuq medda ta' 5 minuti. Il-livelli tal-attività ta' glucarpidase tas-serum tkejlu minn assaġġ enzimatiċu u l-konċentrazzjonijiet ta' glucarpidase totali fis-serum tkejlu minn assaġġ ta' immunoassorbiment enzimatiċu (ELISA). Il-konċentrazzjoni massima medja fis-serum (C_{max}) kienet ta' 3.3 $\mu\text{g/mL}$ u l-erja medja taħt il-kurva ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) kienet ta' 23.3 $\mu\text{g} \cdot \text{siegha/mL}$. Il-parametri farmakokinetiċi dderivati mill-konċentrazzjonijiet ta' glucarpidase totali fis-serum kienu simili għal daww iġġenerati mil-livelli tal-attività ta' glucarpidase fis-serum ħlief għall-*half-life* ta' eliminazzjoni kif deskritt hawn taħt.

Ma ġietx osservata akkumulazzjoni klinikament rilevanti ta' glucarpidase wara injezzjoni ripetuta fi hdan il-kiklu MTX.

Distribuzzjoni

Il-volum medju tad-distribuzzjoni (V_d) kien ta' 3.55 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-prodott huwa enzima, u għaldaqstant proteina. Il-metabolizmu ta' prodotti bħal dawn jinkludi d-degradazzjoni ta' peptidi żgħar u amminoacidi individwali u għaldaqstant, il-moġħdijiet metaboliċi

humana generalment mifhumta. L-istudji klassiċi ta' bijotrasformazzjoni għaldaqstant mhumex meħtieġa u ma twettqux.

Il-kapaċità tal-metabolit ewlieni prodott mill-azzjoni ta' glucarpidase fuq l-MTX (DAMPA) biex jinduċi jew jinibixxi isoenzimi li jimmetabolizzaw CYP450 ġew investigati *in vitro*, li żvelaw induzzjoni possibbli tal-enzimi b'CYP1A2 u CYP2C9. Induzzjoni modesta tkun mistennija biss f'minoranza ta' pazjenti li għadhom l-ogħla esponiment għad-DAMPA.

Eliminazzjoni

Il-livelli tal-attività ta' glucarpidase fis-serum naqsu b'*half-life* ($t_{1/2}$) medja ta' eliminazzjoni ta' 5.6 sigħat u l-koncentrazzjoni ta' glucarpidase totali fis-serum naqset b' $t_{1/2}$ medja ta' 9 sigħat. It-tneħħija (CL, *clearance*) sistemika medja kienet ta' 7.5 mL/min.

Popolazzjonijiet speċifiċi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Studju tal-farmakokinetika ta' glucarpidase fl-assenza tal-MTX f'4 individwi b'indeboliment sever tal-kliwi (CL_{cr} <30 mL/min) wera li l-parametri farmakokinetiċi medji kienu simili għal dawk osservati f'individwi f'saħħithom.

Fuq din il-bażi, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqet l-ebda evalwazzjoni formali tal-effett tal-età fuq il-farmakokinetika ta' glucarpidase.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Generalment, fi studji mhux kliniċi, l-effetti deħru wara esponimenti meqjusa ogħla biżżejjed mill-esponiment massimu fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku.

Ma ġiex studjat il-potenzjal tat-tossiċità karċinoġenika, ġenotossika u riproduttiva ta' glucarpidase. Ġew irrappurtati plejtlis imnaqqsin fi studju ta' 14-il jum fil-klieb u dożi ġol-vini ekwivalenti għal dawk fil-bniedem ta' 278 u 1389 Unità/kg kienu assoċjati ma' tossiċità severa miżjuda relatata mad-doża li wasslet għal imwiet jew ewtanażja prematura.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose

Trometamol

Zinc acetate dihydrate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 6.6).

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa: 5 snin

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8°C. Mill-aspett mikrobijologiku, Voraxaze għandu jintuża immedjatament wara r-rikostituzzjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, il-perjodi tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma

r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8 °C, sakemm ir-rikostituzzjoni ma sseħx f'kundizzjonijiet asemi ikkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C–8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħġieġ tat-tip 1 ta' 3 mL (Ph Eur) b'tapp tal-bromobutil u sigill blu standard flip-off.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull kunjett għandu jiġi rrikostitwit b'1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride. Ir-rikostituzzjoni għandha ssir immedjatament qabel l-użu (tiddilwixxix aktar). Għandu jingħata ġol-vini b'injezzjoni bolus ġol-vini fuq medda ta' 5 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni b'1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride, kull 1 mL ikun fih 1,000 unità ta' glucarpidase. Għandha tintuża siringa adatta biex jingħibdu volumi żgħar biex is-soluzzjoni tinħareġ mill-kunjetti. Għandu mnejn mhux dejjem ikun possibbli li jingħibed 1 mL sħiħ mill-kunjett iżda jekk jingħibdu mill-inqas 0.90 mL mill-kunjett, dan jipprovdi ammont adegwat ta' glucarpidase għall-iskopijiet tad-dożaġġ.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1586/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 Jannar 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHAL L-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOGIKA/ĊI ATTIVAI U>
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦAL L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jikkarakterizza aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' glucarpidase indikati biex titnaqqas il-koncentrazzjoni tossika ta' methotrexate fil-plażma fl-adulti u fit-tfal (b'età ta' 28 jum u akbar) b'eliminazzjoni mdewma tal-methotrexate jew f'riskju ta' tossiċità bil-methotrexate, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju minn registru ta' pazjenti ta' glucarpidase li għandu jitwettaq fuq pazjenti bi tneħħija indebolita ta' methotrexate skont protokoll miftiehem.	Ghandhom jiġu sottomessi aġġornamenti kull sena fiż-żmien tal-valutazzjoni mill-ġdid ta' kull sena.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Voraxaze 1,000 unità trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Glucarpidase

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1,000 unità ta' glucarpidase prodott f'ċelluli ta' *Escherichia coli* b'teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose, trometamol u zinc acetate dihydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-injezzjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini
Irrikostitwixxi b'1 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml ta' sodium chloride immedjatement qabel l-użu (tiddilwixxix aktar)

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1586/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

<Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.>

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
--

Kunjett

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Voraxaze 1,000 unità trab għall-injezzjoni
Glucarpidase
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

wara r-rikostituzzjoni: 1,000 unità f' 1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Voraxaze 1000 unità trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni *glucarpidase*

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effetti sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Voraxaze u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf int jew it-tifel/tifla tiegħek qabel ma tinghataw Voraxaze
3. Kif jinghata Voraxaze
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Voraxaze
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Voraxaze u għalxiex jintuza

Is-sustanza attiva f'din il-mediċina hija glucarpidase, enzima li tkisser il-mediċina tal-kanċer, methotrexate.

Voraxaze jintuza fl-adulti u fit-tfal ta' aktar minn 28 jum jekk jinghataw methotrexate għal trattament tal-kanċer iżda ġisimhom ma jkunx jista' jehles mill-methotrexate malajr biżżejjed u jkunu f'riskju ta' effetti sekondarji severi. Il-mediċina tkisser il-methotrexate fin-nixxieġha tad-demm fil-ġisem, billi tnaqqas il-livelli tal-methotrexate u għaldaqstant tgħin biex tikkontrolla l-effetti sekondarji u twaqqafhom milli jmorru għall-aġar. Din taħdem malajr hafna u tista' tnaqqas l-ammont ta' methotrexate fin-nixxieġha tad-demm fil-ġisem b'aktar minn 90% fi 15-il minuta. Il-mediċina ma tidholx fiċ-ċelluli, għalhekk ma timpedixxi il-methotrexate li jkun diġà daħal fiċ-ċelluli tal-kanċer milli jahdem biex jittratta l-kanċer.

2. X'għandek tkun taf int jew it-tifel/tifla tiegħek qabel ma tinghataw Voraxaze

Tihux Voraxaze

- jekk inti allergiku għal glucarpidase jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Voraxaze.

Inti se tinghata din il-mediċina mill-aktar fis possibbli wara li t-tabib tiegħek jiddeċiedi li għandek bżonnha sabiex jiġu evitati effetti sekondarji serji mill-methotrexate.

Din il-mediċina waħedha ma tistax tevita jew twaqqaf l-effetti sekondarji kollha ta' methotrexate b'doża għolja, u int tinghata wkoll trattamenti oħrajn u kura ta' appoġġ kif meħtieġ.

Huwa importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf kemm għandek methotrexate fid-demm tiegħek u kemm qed jahdmu sew il-kliewi tiegħek. Ikollok testijiet biex tiċċekkja dan qabel u wara t-trattament b'din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina tista' tinghata lit-tfal mill-età ta' 28 jum. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' din il-medicina fit-tfal li għandhom inqas minn 28 jum ma ġewx stabbiliti.

Mediċini oħra u Voraxaze

Din il-medicina tista' taffettwa l-ammont ta' aċidu foliniku f'ġismek, prodott ieħor li għandu mnejn tinghata mit-tabib tiegħek biex titnaqqas it-tossicità tal-methotrexate. Bħala prekawzzjoni, it-tabib tiegħek ser jaġġusta l-hinijiet tal-aċidu foliniku tiegħek u d-doża tal-Voraxaze biex jiżgura li jkun hemm tal-inqas sagħtejn bejn iż-żewġ mediċini. It-tabib tiegħek jerga' jibda l-ġhoti tal-aċidu foliniku mhux qabel sagħtejn wara l-ġhoti ta' glucarpidase.

Ma giet irrappurtata l-ebda interazzjoni oħra bejn din il-medicina u mediċini oħrajn waqt l-istudji kliniċi.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredra' jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek.

Peress li din il-medicina tintuża biss f'persuni li diġà ngħataw il-methotrexate, li huwa magħruf li jikkawża effetti li jagħmlu ħsara lil tarbija li qed tiżviluppa, ma sar l-ebda studju biex jiddetermina jekk din il-medicina waħedha tistax tikkawża effetti li jagħmlu ħsara lil tarbija li qed tiżviluppa waqt it-tqala jew jekk dan joħroġ fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif se tinghata din il-medicina

Din il-medicina tinghata bħala injezzjoni ġo vina, fuq perjodu ta' 5 minuti. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għalik, skont il-piż tiegħek. Id-doża rakkomandata hija ta' 50 Unità għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem.

Billi l-medicina tinghata taħt superviżjoni medika, mhuwiex probabbli li se tinghata żzejjed. Jekk taħseb li ngħatajt aktar milli suppost, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Se tiġi mmonitorjat għal bidliet fl-ammont ta' methotrexate fid-demm tiegħek wara trattament b'din il-medicina.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jew lil wieħed mill-persunal mediku immedjatement jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- Nefha fil-ġriżmejn, tagħfis fis-sider, diffikultà biex tieħu n-nifs
- Nefha fl-idejn, is-saqajn, il-wiċċ, ix-xofftejn jew il-ħalq
- Raxx, bi jew mingħajr fwawar u nefha fil-wiċċ
- Tregħid jew dehxiel mingħajr deni

Jekk għandek xi wieħed mis-sintomi elenkati hawn fuq, għandu mnejn għandek reazzjoni allergika serja u għandu mnejn teħtieġ attenzjoni medika urgenti. Dawn l-effetti sekondarji (reazzjonijiet allergiċi) huma rari ħafna u jekk isehħu, normalment isehħu dakinhar tat-trattament.

Għid lit-tabib tiegħek jew lil wieħed mill-istaff mediku mill-aktar fis possibbli jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin li huma wkoll rari iżda ġew irrappurtati waqt trattament b'din il-medicina:

- Deni
- Uġiġħ ta' ras
- Sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fuq il-ġilda
- Sensazzjoni ta' hruq fuq il-ġilda

Jekk tesperjenza xi effetti sekondarji oħrajn li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, avża lit-tabib tiegħek jew lil wieħed mill-persunal mediku.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament (ara d-dettalji hawn taht). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Voraxaze

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Se tingħata din il-medicina taht superviżjoni medika. Din tinhażen f'temperatura ta' bejn 2 u 8°C u m'għandhiex tinhażen fi friża.

Data Uża sa: Din il-medicina m'għandhiex tintuża wara d-data ta' meta tiskadi mnizżla fuq il-kunjett u l-kartuna ta' barra. L-ispiżjar se jiċċekkja dan qabel ma johroġha.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Voraxaze

Is-sustanza attiva hi glucarpidase.

Voraxaze fih Lactose, Trometamol, u Zinc acetate dihydrate

Kif jidher X u l-kontenut tal-pakkett

Kull pakkett fih kunjett wieħed li huwa trab lijoofilizzat abjad jew off-white, li jrid jiġi rrikostitwit b'1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride (mhux inkluża).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Isem u indirizz tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

SERB SAS

32 rue de Monceau

75008 Paris

Franza

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Kull kunjett ta' Voraxaze għandu jiġi rrikostitwit b' 1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride. Ir-rikostituzzjoni għandha ssir immedjatament qabel l-użu (tiddilwixxix aktar). Għandu jingħata ġol-vini b'injezzjoni bolus ġol-vini fuq medda ta' 5 minuti.

Wara r-rikostituzzjoni b' 1 mL ta' 0.9% ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride, kull 1 mL ikun fih 1,000 Unità ta' glucarpidase. Għandha tintuża siringa adatta biex jingibdu volumi żgħar biex is-soluzzjoni tinħareġ mill-kunjetti. Għandu mnejn mhux dejjem ikun possibbli li jingibed 1 mL sħiħ mill-kunjett iżda jekk jingibdu mill-inqas 0.90 mL mill-kunjett, dan jipprovdi ammont adegwat ta' glucarpidase għall-iskopijiet tad-dożaġġ.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

ANNEX IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT KONDIZZJONIJIET EĊĊEZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq taħt kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni. .