

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voraxaze 1000 unidades pó para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após a reconstituição com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9%, cada frasco para injetáveis contém um valor nominal de 1000 unidades de glucarpidase*.

*Produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó branco a esbranquiçado para solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Voraxaze é indicado para reduzir a concentração plasmática tóxica de metotrexato em adultos e crianças (com idade igual ou superior a 28 dias) com eliminação retardada do metotrexato ou risco de toxicidade do metotrexato.

4.2 Posologia e modo de administração

A glucarpidase destina-se a ser utilizada sob supervisão médica.

De modo a ter em conta todas as doses de MTX e a duração das perfusões que podem ser administradas a um doente, é recomendado utilizar protocolos ou diretivas de tratamento locais, se estiverem disponíveis, para determinar quando é que glucarpidase tem de ser administrada.

As recomendações para intervenção com as glucarpidase são consideradas, quando os níveis plasmáticos de MTX são superiores a 2 desvios padrão da esperada curva média de excreção do MTX. Além disso, a administração da glucarpidase tem de ocorrer idealmente no prazo de 60 horas desde o início da perfusão com HDMTX, porque toxicidades potencialmente fatais não podem ser evitáveis a partir desse momento. No entanto, os dados clínicos demonstram que a glucarpidase continua a ser eficaz após essa janela de tempo.

As recomendações para intervenção com a glucarpidase são detalhadas abaixo:

Dose de MTX:	$\leq 1 \text{ g/m}^2$	$1-8 \text{ g/m}^2$	$8-12 \text{ g/m}^2$
Duração da perfusão	Durante 36-42 horas	Durante 24 horas	Durante ≤ 6 horas
Horas após o início da perfusão de MTX	Concentração plasmática limite de MTX (μM)		
24 horas	-	~*	≥ 50

36 horas	-	≥ 30	≥ 30
42 horas	-	≥ 10	≥ 10
48 horas	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*iniciar tratamento de suporte quando $\geq 120 \mu\text{M}''$.

Como guia adicional para os doentes que recebam regimes de MTX com perfusões breves, a administração da glucarpidase pode ser considerada como detalhada abaixo:

Dose de MTX:	3-3,5 g/m²	5 g/m²
Horas após o início da perfusão de MTX	Concentração plasmática limite de MTX (μM)	
24 horas	≥ 20	-
36 horas	-	≥ 10
48 horas	≥ 5	≥ 6

Posologia

A dose recomendada é uma dose única de 50 unidades por quilograma (kg) por injeção intravenosa em bólus (IV) durante 5 minutos.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de eliminação retardada do metotrexato (MTX) ou de risco de toxicidade do MTX, a glucarpidase tem de ser administrada sem demora; no caso de doentes com eliminação retardada do MTX, a janela de tempo ideal para a administração situa-se entre 48–60 horas após o início da perfusão com doses elevadas de MTX. O ácido folínico, também conhecido como leucovorina, é um substrato competitivo da glucarpidase que pode competir pelos locais de ligação do MTX (ver também secção 4.5). Por conseguinte, é recomendado que o ácido folínico não seja administrado nas 2 horas anteriores ou posteriores à administração de glucarpidase para minimizar qualquer potencial interação.

O MTX intracelular continuará a inibir a redução do folato até à sua forma ativa após administração de glucarpidase, portanto, o ácido folínico continuará a ser necessário não mais de 2 horas após a administração de glucarpidase, de modo a repor a fonte intracelular de folato biologicamente ativo (ver também secção 4.4).

Populações específicas

Doentes com compromisso renal

Um estudo da farmacocinética da glucarpidase na ausência de MTX em 4 indivíduos com insuficiência renal grave ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) mostrou que os parâmetros farmacocinéticos médios foram semelhantes aos observados em indivíduos saudáveis.

Com base nisto, não é recomendado qualquer ajuste posológico da glucarpidase em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

Não é necessário qualquer ajuste posológico para a população pediátrica. Ver secção 4.4.

Modo de administração

Reconstituir cada frasco para injetáveis de Voraxaze 1000 unidades com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 % antes da utilização. A reconstituição tem de ser feita imediatamente antes da utilização (não diluir mais). Tem de ser administrado intravenosamente por injeção intravenosa em bólus durante 5 minutos.

Após a reconstituição com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 %, cada 1 ml irá conter 1000 unidades de glucarpidase.

Tem de ser utilizada uma seringa adequada para extrair pequenos volumes, de modo a retirar a solução dos frascos para injetáveis. Pode nem sempre ser possível retirar um total de 1 ml do frasco para injetáveis, mas a retirada de, pelo menos, 0,90 ml do frasco para injetáveis fornecerá uma quantidade adequada de glucarpidase para fins de dosagem.

Lave a via intravenosa antes e depois da administração.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

População pediátrica

Não foi realizada qualquer avaliação formal do efeito da idade na farmacocinética da glucarpidase.

Não existem dados disponíveis em crianças com menos de 28 dias de idade.

É importante medir as concentrações plasmáticas basais de MTX e a função renal e continuar a monitorizá-las durante o tratamento com doses elevadas de MTX, como descrito abaixo.

É recomendada a utilização de um método de cromatografia de alta resolução (HPLC) para medir as concentrações de MTX após a administração de glucarpidase. Os imunoensaios atuais não são fiáveis para amostras colhidas após a administração de glucarpidase devido ao ácido 4-deoxi-4-amino-N¹⁰-metilpteróico (DAMPA), um metabolito inativo de MTX formado após a administração de glucarpidase, interferindo na medição da concentração de MTX. Esta interferência resulta numa sobreavaliação da concentração de MTX. O efeito de interferência do DAMPA diminuirá com o passar do tempo, à medida que o DAMPA é eliminado.

As concentrações de DAMPA em doentes tratados com glucarpidase diminuiram numa semivida média de 8,6 horas. Na maioria dos doentes, as concentrações de DAMPA tinham diminuído abaixo de 1 µmol/l em 48 horas após a administração de glucarpidase. Em estudos clínicos, têm sido observadas concentrações de DAMPA acima de 1 µmol/l após 3 dias numa pequena minoria (≤ 3%) de doentes.

Na ausência de um ensaio HPLC mais específico, é recomendado que a dose de ácido folínico utilizada num período de 48 horas após a glucarpidase seja baseada na concentração de MTX de uma amostra colhida antes da administração da glucarpidase. Nas 48 horas após a administração de glucarpidase, as concentrações de MTX determinadas por imunoensaio podem não ser utilizadas de forma fiável para monitorizar uma recaída, pelo que devem ser considerados dados de confirmação de HPLC.

Mais de 48 horas depois da administração de glucarpidase, os resultados do imunoensaio serão fiáveis na maioria dos doentes e, portanto, podem ser usados para ajustar a dose de ácido folínico ou para monitorizar a recaída. Em estudos clínicos, ~9 % dos doentes com concentração basal de MTX ≥50 µmol/l tinham níveis de DAMPA que persistiram acima de 1 µmol/l para além de 4 dias.

A monitorização de rotina das concentrações plasmáticas de MTX tem de ser continuada de acordo com as orientações locais.

A glucarpidase não reverte os danos renais preexistentes ou insuficiência renal que ocorra como consequência da administração de MTX, mas, em vez disso, elimina o MTX para reduzir o risco de causar mais toxicidade renal. Como tal, devem ser iniciados outros tratamentos de suporte, incluindo hidratação e alcalinização da urina, no início da administração de MTX e continuados de acordo com as orientações locais de tratamento.

São possíveis reações de hipersensibilidade do tipo alérgico após a administração de glucarpidase. Ver secção 4.8.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A glucarpidase pode diminuir a concentração de ácido folínico, o que pode reduzir o efeito de resgate de ácido folínico, a não ser que seja doseado como recomendado (ver secção 4.2).

A glucarpidase também pode reduzir as concentrações de outros análogos de folato ou de inibidores metabólicos de análogos de folato.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de glucarpidase em mulheres grávidas. A glucarpidase é administrada em associação com MTX, o que é contraindicado na gravidez. Como o uso de MTX, um agente genotóxico e teratogénico, é um pré-requisito para o uso de glucarpidase, não se pensa que o medicamento apresente um risco adicional para as doentes que já estejam a receber MTX. Não foram realizados estudos reprodutivos da glucarpidase em animais. Desconhece-se se a glucarpidase causa efeitos nocivos durante a gravidez e/ou sobre o feto/recém-nascido ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. A glucarpidase apenas tem de ser dada a uma mulher grávida se for claramente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se a glucarpidase/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com glucarpidase, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem ou limitada dados sobre o impacto da glucarpidase na fertilidade humana. Não foram realizados estudos de fertilidade em animais. Desconhece-se se a glucarpidase afeta a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de glucarpidase sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram sensação de ardor (<1 %), cefaleia (<1 %), parestesia (2 %), afrontamento (2 %), sensação de calor (<1 %).

Resumo de reações adversas em tabela

A Tabela 1 apresenta as reações adversas observadas a partir da combinação de dados de estudos clínicos agrupados (489 doentes) e as reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos e categorias de frequência definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito raros ($<1/10.000$). Dentro de cada frequência são apresentados efeitos indesejáveis por ordem decrescente de gravidade

Tabela 1 Reações adversas notificadas para a glucarpidase

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade
	Muito raros	Reação anafilática
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Sensação de ardor, cefaleia, parestesia
	Raros	Hipoestesia, sonolência, tremor
Cardiopatias	Muito raros	Taquicardia
Vasculopatias	Pouco frequentes	Afrontamento
	Raros	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros	Derrame pleural, aperto da garganta
Doenças gastrointestinais	Raros	Dor no abdômen superior, diarreia, náuseas, vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Raros	Prurido, erupção cutânea
	Muito raros	Erupção medicamentosa, reação cutânea
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Cristalúria*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Sensação de calor
	Raros	Pirexia, efeito de recaída
	Muito raros	Reação do local de perfusão

*Cristalúria é o termo preferencial; a reação adversa refere-se a cristalúria do DAMPA

Descrição de reações adversas selecionadas

Tal como acontece com qualquer produto proteico intravenoso, é possível que ocorram reações relacionadas com a perfusão ou reações de hipersensibilidade.

É recomendado que os doentes sejam monitorizados quanto a sinais e sintomas de anafilaxia e de uma reação alérgica aguda. O suporte médico tem de estar prontamente disponível, quando a glucarpidase é administrada.

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. Foram avaliados 205 doentes, que receberam uma (n=176), 2 (n=27) ou 3 (n=2) doses de glucarpidase, para detetar anticorpos antiglucarpidase. Desses 205 doentes, 43 (21 %) apresentaram anticorpos antiglucarpidase detetáveis após a administração, sendo que 32 receberam 1 dose e 11 receberam 2 ou 3 doses de glucarpidase. Os títulos de anticorpos foram determinados utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimático (ELISA) de ligação para anticorpos antiglucarpidase. Foram detetados anticorpos neutralizantes em 22 dos 43 doentes que testaram positivo para anticorpos antiglucarpidase de ligação.

População pediátrica

A incidência de acontecimentos adversos relacionados com a glucarpidase não diferiu entre doentes pediátricos e doentes adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

O perfil de segurança dos nove doentes que receberam as doses mais elevadas de Voraxaze em estudos clínicos (intervalo de dose única de 90,9–188,7 U/kg e/ou dose cumulativa de 150,0–201,8 U/kg) foi semelhante ao perfil de segurança de todos os doentes.

Em caso de sobredosagem, é recomendado que se interrompa a administração da glucarpidase, os doentes devem ser observados e fornecidos os cuidados de suporte adequados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes desintoxicantes para tratamentos antineoplásicos, código ATC: V03AF09.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A glucarpidase é uma enzima bacteriana recombinante que hidrolisa o resíduo de glutamato carboxil-terminal do ácido fólico e moléculas estruturalmente relacionadas, tais como o MTX. A glucarpidase converte o MTX nos seus metabolitos inativos: DAMPA e glutamato. Como tanto o DAMPA como o glutamato são metabolizados pelo fígado, a glucarpidase fornece uma via alternativa para a eliminação do MTX em doentes com disfunção renal durante o tratamento com doses elevadas de MTX.

Devido ao seu grande tamanho molecular, a glucarpidase não atravessa a membrana celular e, por conseguinte, não contraria os efeitos antineoplásicos intracelulares de doses elevadas de MTX.

Eficácia clínica

A eficácia da glucarpidase foi avaliada em quatro estudos abertos, multicêntricos, de uso compassivo e de braço único em doentes com eliminação tardia de MTX devido a disfunção renal. O *endpoint* primário nos estudos clínicos foi referido como uma redução clinicamente importante (RCI) na concentração de MTX e foi baseado em dados centrais de MTX por HPLC. Considera-se que um doente obteve uma RCI, se todas as concentrações plasmáticas centrais de MTX por HPLC após a primeira dose de glucarpidase, forem $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

No Estudo 001, 44 doentes de ambos os sexos encontravam-se na população de segurança (idade mediana de 53,0 anos; intervalo de idade: 10-78 anos) e receberam uma dose mediana de 50 U/kg (intervalo: 9,80 a 58,14 U/kg). Dos 28 doentes com dados centrais por HPLC, 85,7 % (IC a 95 %: 68,5 % a 94,3 %) atingiram uma RCI.

No Estudo 002, 214 doentes de ambos os sexos encontravam-se na população de segurança (idade mediana de 17,0 anos; intervalo de idade: 0 a 82 anos) e receberam uma dose mediana de 49,23 U/kg (intervalo: 10,87 a 63,73 U/kg). Dos 84 doentes com dados centrais por HPLC, 54,8 % (IC a 95 %: 44,2 % a 65,0 %) atingiram uma RCI.

No Estudo 003, 69 doentes de ambos os sexos encontravam-se na população de segurança (idade mediana de 15,0 anos; intervalo de idade: 0 a 71 anos) e receberam uma dose mediana de 50 U/kg (intervalo: 16,64 a 100 U/kg). Dos 30 doentes com dados centrais por HPLC, 66,7 % (IC a 95 %: 48,8 % a 80,8 %) atingiram uma RCI.

No Estudo 006, 149 doentes de ambos os sexos encontravam-se na população de segurança (idade mediana de 18,0 anos; intervalo de idade: 10 a 78 anos) e receberam uma dose mediana de 48,73 U/kg (intervalo: 17,86 a 98,04 U/kg). Dos 27 doentes com dados centrais por HPLC, 51,9 % (IC a 95%: 34,0 % a 69,3 %) atingiram uma RCI.

Um total de 169 doentes foram incluídos na população central agrupada de MTX por HPLC e receberam uma dose inicial mediana de 50 unidades/kg (intervalo de 11 a 60 unidades/kg). Foi

atingida uma RCI em 61,5 % (IC a 95 %: 54,0 % a 68,5 %) dos doentes da população central de MTX por HPLC, que se manteve até 8 dias. Uma redução mediana de >98 % na concentração de MTX ocorreu em 15 minutos após a administração de glucarpidase.

O recaída (definido como um aumento da concentração de MTX de, pelo menos, 1 $\mu\text{mol/l}$ e, pelo menos, duas vezes o nadir pós-glucarpidase) ocorreu em 19,4 % dos doentes na população central de MTX por HPLC. Em geral, metade dos doentes com recaída apresentou um aumento absoluto máximo na concentração de MTX entre 1 e 2 $\mu\text{mol/l}$ e apenas um doente apresentou um aumento de >10 $\mu\text{mol/l}$ (este doente tinha uma concentração de MTX pré-glucarpidase de 165,86 $\mu\text{mol/l}$ e recebeu uma dose de glucarpidase de 10,53 U/kg). Dos 4 pacientes que tiveram recaída após a primeira dose de glucarpidase e receberam uma segunda dose de glucarpidase, houve uma redução mediana da concentração de MTX de 84 % e 2 atingiram uma RCI.

Dos 410 doentes da população renal avaliável agrupada (doentes que tiveram, pelo menos, uma avaliação da função renal pós-glucarpidase) que desenvolveram critérios de toxicidade comuns de creatinina sérica (sCr) ≥ 2 no ponto basal pré-glucarpidase, 262 (63,9 %) recuperaram para grau 0 ou 1. Na população renal avaliável, houve um aumento de 3,5 vezes na concentração média da sCr de pré-MTX ao ponto basal pré-glucarpidase (0,79 mg/dl a 2,79 mg/dl). Após a administração de glucarpidase, a sCr continuou a aumentar (aumento médio de 0,24 mg/dl ao longo de três dias) e depois começou a diminuir. O valor médio da sCr no dia 22 foi de 1,27 mg/dl. Para os 258 doentes, para os quais foi possível calcular os dias de recuperação, o tempo mediano de recuperação foi de 12,5 dias (intervalo: 1-213 dias).

População pediátrica

A base de dados de segurança clínica agrupada para a glucarpidase inclui dados de 232 doentes até 17 anos de idade. Na população central de HPLC do MTX, 0 % (0/1) doente com idade ≥ 28 dias a <2 anos (subgrupo infantil), 31,3 % (5/16) doentes com idade ≥ 2 a <12 anos (subgrupo juvenil) e 49,1 % (27/55) doentes com idade ≥ 12 a <18 anos atingiram uma RCI. Uma redução mediana de ≥ 95 % na concentração de MTX ocorreu em 15 minutos após a administração de glucarpidase em todos os subgrupos pediátricos.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença e por razões éticas. A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da glucarpidase na ausência de MTX foi estudada em 8 indivíduos saudáveis, após a administração de 50 unidades/kg de glucarpidase sob a forma de injeção intravenosa durante 5 minutos. Os níveis séricos de atividade da glucarpidase foram medidos por um ensaio enzimático e as concentrações séricas de glucarpidase total foram medidas através de um ensaio de imunoabsorção enzimático (ELISA). A concentração sérica máxima média (C_{max}) foi de 3,3 $\mu\text{g/ml}$ e a área média sob a curva ($\text{AUC}_{0-\text{INF}}$) foi de 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Os parâmetros farmacocinéticos derivados das concentrações séricas totais de glucarpidase foram semelhantes aos gerados pelos níveis séricos de atividade de glucarpidase, à exceção da semivida de eliminação como abaixo descrito.

Não foi observada uma acumulação clinicamente relevante de glucarpidase após uma injeção repetida num ciclo de MTX.

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_d) foi de 3,55 l.

Biotransformação

O produto é uma enzima e, por conseguinte, uma proteína. O metabolismo de tais produtos implica a degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais e, portanto, as vias metabólicas são geralmente conhecidas. Por conseguinte, não são necessários estudos clássicos de biotransformação e não foram realizados.

A capacidade do principal metabolito produzido pela ação da glucarpidase sobre o MTX (DAMPA) em induzir ou inibir as isoenzimas metabolizadoras do CYP450 tem sido investigada *in vitro*, o que revelou uma possível indução enzimática com o CYP1A2 e o CYP2C9. Apenas seria expectável uma modesta indução numa minoria de doentes que têm a exposição mais elevada ao DAMPA.

Eliminação

Os níveis séricos de atividade da glucarpidase diminuíram com a semivida de eliminação média ($t_{1/2}$) de 5,6 horas e a concentração sérica total de glucarpidase diminuiu com uma $t_{1/2}$ média de 9 horas. A depuração sistémica média (CL) foi de 7,5 ml/min.

Populações específicas

Doentes com compromisso renal

Um estudo da farmacocinética da glucarpidase na ausência de MTX em 4 indivíduos com insuficiência renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min) mostrou que os parâmetros farmacocinéticos médios foram semelhantes aos observados em indivíduos saudáveis.

Com base nisto, não é recomendado qualquer ajuste posológico da glucarpidase em doentes com compromisso renal.

População pediátrica

Não foi realizada qualquer avaliação formal do efeito da idade na farmacocinética da glucarpidase.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Geralmente, os efeitos em estudos não clínicos foram observados em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.

Não foi estudado o potencial de toxicidade carcinogénica, genotóxica e reprodutiva da glucarpidase. Foi notificada uma diminuição das plaquetas num estudo de 14 dias realizado com cães, e doses intravenosas humanas equivalentes de 278 e 1389 unidades/kg estiveram associadas a uma crescente toxicidade grave relacionada com a dose, que resultou em morte ou eutanásia prematura.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose

Trometamol

Acetato de zinco di-hidratado

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos (ver secção 6.6).

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis não abertos: 5 anos

A estabilidade química e física em uso após a reconstituição foi demonstrada para 24 horas a 2-8 °C. Do ponto de vista microbiológico, Voraxaze tem de ser utilizado de imediato após a reconstituição. Se não for utilizado de imediato, os tempos e condições de armazenamento em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não seriam superiores a 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar num frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro Tipo 1 de 3 ml (Ph Eur) com rolha de bromobutilo e selo de fecho *flip off* azul padrão.

Apresentação de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Cada frasco para injetáveis tem de ser reconstituído com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 %. A reconstituição deve ser feita imediatamente antes da utilização (não diluir mais). Tem de ser administrado intravenosamente por injeção intravenosa em bólus durante 5 minutos.

Após a reconstituição com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 %, cada ml contém 1000 unidades de glucarpidase. Tem de ser utilizada uma seringa adequada para extrair pequenos volumes, de modo a retirar a solução dos frascos para injetáveis. Pode nem sempre ser possível retirar um total de 1 ml do frasco para injetáveis, mas a retirada de, pelo menos, 0,90 ml do frasco para injetáveis fornecerá uma quantidade adequada de glucarpidase para fins de dosagem.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1586/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 Janeiro 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Reino Unido (Irlanda do Norte)

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a melhor caracterizar a eficácia e segurança da glucarpidase indicada para reduzir a concentração plasmática tóxica de metotrexato em adultos e crianças (a partir dos 28 dias de idade) com eliminação retardada de metotrexato ou em risco de toxicidade de metotrexato, o titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo, com base no registo de doentes da glucarpidase, a ser realizado em doentes com depuração comprometida de metotrexato, de acordo com o protocolo acordado.	Atualizações anuais a serem submetidas aquando da reavaliação anual.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Voraxaze 1000 unidades pó para solução injetável
Glucarpidase

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1000 unidades de glucarpidase produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de DNA recombinante.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: lactose, trometamol e acetato de zinco di-hidratado

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para uso injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa
Reconstituir com 1 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml imediatamente antes da utilização (não diluir mais)

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1586/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Voraxaze 1000 unidades pó para uso injetável
Glucarpidase
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO POR PESO, VOLUME OU UNIDADE

Após a reconstituição: 1000 unidades em 1 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Voraxaze 1000 unidades pó para solução injetável *glucarpidase*

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Voraxaze e para que é utilizado
2. O que você ou a sua criança precisa de saber antes de lhe ser administrado Voraxaze
3. Como será administrado Voraxaze
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Voraxaze
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Voraxaze e para que é utilizado

A substância ativa neste medicamento é a glucarpidase, uma enzima que quebra o metotrexato, um medicamento para o cancro.

Voraxaze é utilizado em adultos e em crianças com mais de 28 dias de idade, se estiverem a receber metotrexato para o tratamento do cancro, mas o seu corpo não conseguir eliminar o metotrexato suficientemente rápido e eles estiverem em risco de sofrer efeitos indesejáveis graves. O medicamento desfaz o metotrexato na corrente sanguínea, reduzindo os níveis de metotrexato e assim ajudando a controlar os efeitos indesejáveis e impedindo-os de se agravarem. Atua muito rapidamente e pode reduzir a quantidade de metotrexato na corrente sanguínea em mais de 90 % em 15 minutos. O medicamento não entra nas células, portanto, não impede que qualquer metotrexato que já tenha entrado nas células cancerosas atue para tratar o cancro.

2. O que você ou a sua criança precisam de saber antes de lhe ser administrado Voraxaze

Não tome Voraxaze

- se tem alergia à glucarpidase ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Voraxaze.

Ser-lhe-á dado este medicamento o mais rápido possível depois de o seu médico decidir que precisa dele para prevenir os efeitos indesejáveis graves do metotrexato.

Este medicamento sozinho não pode prevenir ou impedir todos os efeitos indesejáveis de doses elevadas de metotrexato, e também lhe serão administrados outros tratamentos e cuidados de suporte, conforme necessário.

É importante que o seu médico saiba quanto metotrexato está no seu sangue e se os seus rins estão a funcionar bem. Terá de fazer análises para verificar tudo isto antes e depois do tratamento com este medicamento.

Crianças e adolescentes

Este medicamento pode ser administrado a crianças a partir dos 28 dias de idade. A segurança e eficácia deste medicamento em crianças com idade inferior a 28 dias não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Voraxaze

Este medicamento pode afetar a quantidade de ácido folínico no seu corpo, outro produto que lhe pode ser dado pelo seu médico para reduzir a toxicidade de metotrexato. Por precaução, o seu médico ajustará o horário do seu ácido folínico e as doses de Voraxaze para garantir que há, pelo menos, 2 horas de intervalo entre os dois medicamentos. O seu médico reiniciará a administração de ácido folínico não antes de 2 horas após a administração de glucarpidase.

Não foram notificadas quaisquer outras interações entre este e outros medicamentos durante os estudos clínicos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico.

Como este medicamento é utilizado apenas em pessoas que já estão a receber metotrexato, que é conhecido por causar efeitos nocivos a um bebé em desenvolvimento, não foram feitos quaisquer estudos para determinar se este medicamento por si só pode causar efeitos nocivos a um bebé em desenvolvimento durante a gravidez ou se é excretado no leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis ou nulos.

3. Como será administrado Voraxaze

Este medicamento é administrado como uma injeção numa veia, durante um período de 5 minutos. O seu médico determinará qual a dose certa para si, com base no seu peso. A dose recomendada é de 50 unidades por quilograma de peso corporal.

Como o medicamento é administrado sob supervisão médica, é improvável que lhe seja administrado demasiado medicamento. Se achar que lhe foi dado mais do que deveria, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Será monitorizado para detetar alterações na quantidade de metotrexato presente no seu sangue após o tratamento com este medicamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou um dos elementos da equipa médica, se experienciar alguma das seguintes situações:

- Inchaço da garganta, aperto no peito, dificuldade em respirar
- Inchaço das mãos, pés, rosto, lábios ou boca
- Erupção cutânea com ou sem afrontamento e inchaço do rosto
- Tremores ou calafrios sem febre

Se tiver algum dos sintomas acima indicados, pode estar a ter uma reação alérgica grave e pode necessitar de cuidados médicos urgentes. Estes efeitos indesejáveis (reações alérgicas) são muito raros e, se ocorrerem, ocorrem normalmente no dia do tratamento.

Tem de informar o seu médico ou um dos elementos da equipa médica o mais rapidamente possível, se experienciar algum dos seguintes efeitos indesejáveis, que também são raros, mas que foram notificados durante o tratamento com este medicamento:

- Febre
- Dor de cabeça
- Uma sensação de formiguelo ou de picadas na pele ("formiguelo")
- Uma sensação de ardor na pele

Se tiver quaisquer outros efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou um dos elementos da equipa médica.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes abaixo). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Voraxaze

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Ser-lhe-á dado este medicamento sob supervisão médica. O medicamento é conservado entre 2 °C e 8 °C e não tem de ser conservado no congelador.

Utilizar até à data: Este medicamento não será utilizado após o prazo de validade indicado no frasco para injetáveis e na embalagem exterior. O farmacêutico verificará isto antes da dispensa do medicamento.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Voraxaze

A substância ativa é a glucarpidase.

Voraxaze contém lactose, trometamol e acetato de zinco di-hidratado

Qual o aspeto de Voraxaze e conteúdo da embalagem

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com um pó liofilizado branco ou esbranquiçado, para ser reconstituído com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% (não incluída).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
França

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Reino Unido (Irlanda do Norte)

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Cada frasco para injetáveis de Voraxaze tem de ser reconstituído com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 %. A reconstituição tem de ser feita imediatamente antes da utilização (não diluir mais). Tem de ser administrado intravenosamente por injeção intravenosa em bólus durante 5 minutos.

Após a reconstituição com 1 ml de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9 %, cada ml conterá 1000 unidades de glucarpidase. Tem de ser utilizada uma seringa adequada para extrair pequenos volumes, de modo a retirar a solução dos frascos para injetáveis. Pode nem sempre ser possível retirar um total de 1 ml do frasco para injetáveis, mas a retirada de, pelo menos, 0,90 ml do frasco para injetáveis fornecerá uma quantidade adequada de glucarpidase para fins de dosagem.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS APRESENTADOS(AS) PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.