

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voraxaze 1000 unități pulbere pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituirea cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%, fiecare flacon conține o cantitate nominală de 1000 unități de glucarpidază*.

*Produsă pe celule de *Escherichia coli*, prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere de culoare albă sau aproape albă pentru soluție injectabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Voraxaze este indicat pentru a reduce concentrațiile plasmatice toxice de metotrexat la adulții și copiii (cu vârsta de 28 de zile și peste) cu eliminare întârziată de metotrexat sau aflați la risc pentru toxicitate cu metotrexat.

4.2 Doze și mod de administrare

Glucarpidaza este indicată pentru utilizare sub supraveghere medicală.

Pentru a lua în considerare toate dozele de MTX și duratele de perfuzie care pot fi administrate unui pacient, se recomandă utilizarea protocoalelor sau ghidurilor locale de tratament, dacă există, pentru a stabili momentul administrării glucarpidazei.

Recomandările privind administrarea glucarpidazei sunt luate în considerare când concentrațiile plasmatice ale MTX sunt mai mari cu peste 2 abateri standard comparativ cu valoarea medie așteptată pe curba excreției MTX. De asemenea, administrarea glucarpidazei trebuie să aibă loc, în condiții optime, în interval de 60 ore de la începerea perfuziei cu MTX în doză mare, întrucât este posibil ca toxicitățile cu risc vital să nu poată fi prevenite după acest moment. Cu toate acestea, datele clinice evidențiază menținerea eficacității glucarpidazei după acest interval.

Recomandările pentru administrarea glucarpidazei sunt detaliate mai jos:

Doza de MTX:	$\leq 1 \text{ g/m}^2$	$1-8 \text{ g/m}^2$	$8-12 \text{ g/m}^2$
Durata perfuziei:	36-42 ore	24 ore	≤ 6 ore
Ore după începerea perfuziei cu MTX	Valoare-prag a concentrației plasmatice de MTX (μM)		
24 ore	-	~*	≥ 50
36 ore	-	≥ 30	≥ 30

42 ore	-	≥ 10	≥ 10
48 ore	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*se recomandă instituirea tratamentului de suport a funcțiilor vitale la valori $\geq 120 \mu\text{M}$.

Ca îndrumări suplimentare la pacienții cărora li se administrează scheme de tratament de scurtă durată cu MTX perfuzabil, administrarea de glucarpidază poate fi luată în considerare astfel cum se detaliază mai jos:

Doza de MTX:	3-3,5 g/m²	5 g/m²
Ore după începerea perfuziei cu MTX	Valoare-prag a concentrației plasmatice de MTX (μM)	
24 ore	≥ 20	-
36 ore	-	≥ 10
48 ore	≥ 5	≥ 6

Doze

Doza recomandată este de o singură doză de 50 unități per kilogram (kg) sub formă de injecție intravenoasă (i.v.) în bolus, timp de 5 minute.

Odată ce se stabilește diagnosticul de eliminare întârziată a metotrexatului (MTX) sau risc de toxicitate cu MTX, glucarpidaza trebuie administrată fără întârziere; pentru pacienții cu eliminare întârziată a MTX, fereastra optimă de administrare este în decurs de 48–60 de ore de la inițierea perfuziei cu MTX în doză crescută. Acidul folinic, cunoscut și ca leucovorină, este un substrat competitiv al glucarpidazei, care poate intra în competiție pentru locusurile de legare ale MTX (vezi și pct. 4.5). Prin urmare, se recomandă ca acidul folinic să nu fie administrat timp de 2 ore înainte sau după administrarea de glucarpidază, pentru a reduce la minimum orice posibilă interacțiune.

MTX intracelular va continua să inhibe reducerea folatului la forma sa activă, ca urmare a administrării de glucarpidază; prin urmare, acidul folinic va continua să fie necesar nu mai devreme de 2 ore după administrare de glucarpidază, pentru a reface sursa intracelulară de folat activ biologic. (vezi și pct. 4.4)

Categorii specifice de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu privind farmacocinetica glucarpidazei în absența MTX la 4 subiecți cu insuficiență renală severă (ClCr $<30 \text{ ml/min}$) a indicat faptul că parametrii farmacocinetici medii au fost similari cu cei observați la subiecții sănătoși.

Din aceste motive, nu se recomandă ajustarea dozei de glucarpidază la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei pentru categoria de pacienți copii și adolescenți. Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

Fiecare flacon de Voraxaze 1000 unități se va reconstitui cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%, înainte de utilizare. Reconstituirea trebuie să aibă loc imediat înainte de utilizare (a nu se dilua suplimentar). Trebuie administrat intravenos, sub formă de injecție intravenoasă în bolus, timp de 5 minute.

După reconstituirea cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%, fiecare 1 ml va conține 1000 unități de glucarpidază.

Trebuie utilizată o seringă adecvată pentru extragerea de volume mici, pentru a scoate soluția din flacoane. Este posibil să nu se poată extrage 1 ml complet din flacon, însă extragerea a cel puțin 0,90 ml din flacon va furniza o cantitate adecvată de glucarpidază pentru administrare.

Spălați linia intravenoasă înainte și după administrare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Copii și adolescenți

Nu s-a efectuat o evaluare formală a efectului vârstei asupra farmacocineticii glucarpidazei.

Nu sunt disponibile date la copiii cu vârsta mai mică de 28 de zile.

Este important să se măsoare concentrațiile plasmatice ale MTX și funcția renală la momentul inițial și să se continue să se monitorizeze pe tot parcursul terapiei cu MTX în doze mari, așa cum este descris mai jos.

Se recomandă o metodă prin cromatografie de înaltă performanță (HPLC) pentru măsurarea concentrațiilor de MTX după administrarea de glucarpidază. Metodele de imunodozare actuale nu sunt fiabile pentru probele recoltate după administrarea de glucarpidază, din cauza acidului 4-dezoxi-4-aminoN¹⁰-metilpteroic (DAMPA), un metabolit inactiv al MTX format după administrarea de glucarpidază, care interferează cu măsurarea concentrației de MTX. Această interferență are ca rezultat supraevaluarea concentrației de MTX. Efectul interferenței DAMPA se va reduce pe parcursul timpului, pe măsură ce DAMPA este eliminat.

Concentrațiile de DAMPA la pacienții cărora li se administrează glucarpidază scad în cadrul unui timp de înjumătățire mediu de 8,6 ore. La majoritatea pacienților, concentrațiile DAMPA au scăzut până la sub 1 μmol/l în decursul a 48 de ore de la administrarea glucarpidazei. În studii clinice, au fost observate concentrații de DAMPA de peste 1 μmol/l, dincolo de 3 zile, la un număr mic (≤3%) de pacienți.

În absența unei analize HPLC mai specifice, se recomandă ca doza de acid folinic administrată timp de 48 de ore după glucarpidază să fie în funcție de concentrația de MTX dintr-o probă recoltată anterior administrării glucarpidazei. În decurs de 48 de ore după administrarea de glucarpidază, concentrațiile de MTX determinate prin imunodozare nu pot fi utilizate în mod fiabil pentru monitorizarea efectului de rebound și trebuie avute în vedere date HPLC de confirmare.

După 48 de ore de la administrarea glucarpidazei, rezultatele imunodozării vor fi fiabile la majoritatea pacienților și prin urmare, pot fi utilizate pentru a ajusta doza de acid folinic sau a monitoriza efectul de rebound. În studii clinice, ~9% dintre pacienții cu o concentrație inițială de MTX ≥50 μmol/l au avut concentrații de DAMPA care au persistat peste 1 μmol/l, dincolo de 4 zile.

Monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice de MTX trebuie avută în vedere în conformitate cu ghidurile locale.

Glucarpidaza nu diminuează leziunile renale pre-existente sau insuficiența renală care are loc ca și consecință a administrării de MTX, însă elimină MTX pentru a reduce riscul de a suferi toxicitate renală suplimentară. Prin urmare, alte tipuri de îngrijiri suportive, inclusiv hidratarea și alcalinizarea urinei, trebuie inițiate la debutul administrării MTX și continuate în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic după administrarea de glucarpidază, vezi pct. 4.8.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Glucarpidaza poate scădea concentrația de acid folinic, ceea ce poate diminua efectul de salvare al acidului folinic, cu excepția cazului în care este dozată conform recomandărilor (vezi pct. 4.2).

Glucarpidaza poate reduce, de asemenea, concentrațiile altor analogi de folat sau inhibitori metabolici ai analogilor de folat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea glucarpidazei la femeile gravide sunt inexistente. Glucarpidaza este administrată în asociere cu MTX, care este contraindicat în sarcină. Deoarece utilizarea de MTX, un agent genotoxic și teratogen, reprezintă o condiție prealabilă pentru utilizarea glucarpidazei, nu se consideră că acest medicament reprezintă un risc suplimentar pentru pacienții care primesc deja MTX. Nu au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere cu glucarpidază la animale. Nu se cunoaște dacă glucarpidaza cauzează efecte dăunătoare în timpul sarcinii și/sau asupra fătului/copilului nenăscut sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere. Glucarpidaza trebuie administrată unei femei gravide numai dacă este absolut necesară.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă glucarpidaza/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu glucarpidază având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date sau există date limitate cu privire la impactul glucarpidazei asupra fertilității umane. Nu au fost efectuate studii asupra fertilității la animale. Nu se cunoaște dacă glucarpidaza afectează fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Glucarpidaza nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate au fost senzație de arsură (<1%), durere de cap (<1%), parestezie (2%), înroșire (2%), senzație de căldură (<1%).

Tabelul rezumatului reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din combinația de date cumulate din studii clinice (489 pacienți) și reacțiile adverse raportate din timpul perioadei de după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt prezentate în clasificarea pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvențe, definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate pentru glucarpidază

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate
	Foarte rare	Reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Senzație de arsură, cefalee, parestezie
	Rare	Hipoestezie, somnolență, tremor
Tulburări cardiace	Foarte rare	Tahicardie
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hiperemie facială
	Rare	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Revărsat pleural, constricție a gâtului
Tulburări gastro-intestinale	Rare	Durere abdominală superioară, diaree, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Prurit, erupție cutanată tranzitorie
	Foarte rare	Erupție cauzată de medicament, reacție cutanată
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Cristalurie*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură
	Rare	Febră , efect de rebound
	Foarte rare	Reacție la nivelul locului de perfuzare

*Cristalurie este termenul preferat; reacția adversă se referă la cristalurie DAMPA

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Similar oricărui produs proteic intravenos, sunt posibile reacțiile asociate administrării perfuziei sau reacții de hipersensibilitate.

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pentru semne și simptome de anafilaxie și reacție de hipersensibilitate de tip imediat. Asistența medicală trebuie să fie disponibilă imediat când se administrează glucarpidază.

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. 205 pacienți cărora li s-a administrat una (n=176), 2 (n=27) sau 3 (n=2) doze de glucarpidază au fost evaluați pentru anticorpi anti-glucarpidază. Patruzeci și trei dintre acești 205 pacienți (21%) au prezentat anticorpi anti-glucarpidază detectabili după administrare, dintre care 32 au primit 1 doză și 11 au primit 2 sau 3 doze de glucarpidază. Titrurile de anticorpi au fost determinate utilizând un test de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) pentru anticorpii anti-glucarpidază. Anticorpii neutralizanți au fost detectați la 22 dintre cei 43 de pacienți care au fost testați pozitivi pentru anticorpi anti-glucarpidază.

Copii și adolescenți

Incidența reacțiilor adverse asociate glucarpidazei nu a diferit între pacienții adulți și copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Profilul de siguranță al celor nouă pacienți care au primit cele mai mari doze de Voraxaze în studii clinice (interval de doză unică cuprins între 90,9 și 188,7 U/kg și/sau interval cumulativ al dozei cuprins între 150,0 și 201,8 U/kg) a fost similar profilului de siguranță al tuturor pacienților.

În caz de supradozaj, se recomandă oprirea administrării glucarpidazei, pacienții trebuie observați, iar îngrijirile suportive adecvate trebuie furnizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitoxice în tratamentul citostatic, codul ATC: V03AF09.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Glucarpidaza este o enzimă bacteriană recombinantă care hidrolizează reziduul glutamat carboxi-terminal al acidului folic și moleculele cu structură asemănătoare, cum ar fi MTX. Glucarpidaza transformă MTX în metaboliți săi inactivi, DAMPA și glutamat. Deoarece atât DAMPA cât și glutamatul sunt metabolizate la nivel hepatic, glucarpidaza oferă o cale alternativă pentru eliminarea MTX la pacienții cu disfuncție renală, în timpul tratamentului cu doze mari de MTX.

Datorită greutății moleculare mari, glucarpidaza nu traversează membrana celulară și prin urmare, nu contracarează efectele antineoplazice intracelulare ale MTX în doză crescută.

Eficacitate clinică

Eficacitatea glucarpidazei a fost evaluată în patru studii deschise, multicentrice, cu utilizare compasională, cu un singur braț, la pacienții cu eliminare întârziată a MTX din cauza disfuncției renale. Criteriul de evaluare principal în studiile clinice a fost o reducere importantă din punct de vedere clinic (CIR) a concentrației de MTX și s-a bazat pe datele centrale MTX HPLC. Un pacient era considerat ca atingând CIR dacă toate concentrațiile plasmatice centrale de MTX HPLC după prima doză de glucarpidază erau $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

În studiul 001, un număr de 44 pacienți bărbați și femei au fost incluși în populația de siguranță (vârstă mediană 53,0; interval cuprins între 10 și 78 de ani) și li s-a administrat o doză mediană de 50 U/kg (interval cuprins între 9,80 și 58,14 U/kg). Dintre cei 28 de pacienți cu date HPLC centrale, 85,7% (II 95%: 68,5% până la 94,3%) au atins CIR.

În studiul 002, un număr de 214 pacienți bărbați și femei au fost incluși în populația de siguranță (vârstă mediană 17,0; interval cuprins între 0 și 82 de ani) și li s-a administrat o doză mediană de 49,23 U/kg (interval cuprins între 10,87 și 63,73 U/kg). Dintre cei 84 de pacienți cu date HPLC centrale, 54,8% (II 95%: 44,2% până la 65,0%) au atins CIR.

În studiul 003, un număr de 69 pacienți bărbați și femei au fost incluși în populația de siguranță (vârstă mediană 15,0; interval cuprins între 0 și 71 de ani) și li s-a administrat o doză mediană de 50 U/kg (interval cuprins între 16,64 și 100 U/kg). Dintre cei 30 de pacienți cu date HPLC centrale, 66,7% (II 95%: 48,8% până la 80,8%) au atins CIR.

În studiul 006, un număr de 149 pacienți bărbați și femei au fost incluși în populația de siguranță (vârstă mediană 18,0; interval cuprins între 10 și 78 de ani) și li s-a administrat o doză mediană de 48,73 U/kg (interval cuprins între 17,86 și 98,04 U/kg). Dintre cei 27 de pacienți cu date HPLC centrale, 51,9% (II 95%: 34,0% până la 69,3%) au atins CIR.

Un total de 169 de pacienți au fost incluși în populația centrală MTX HPLC grupată și li s-a administrat o doză inițială mediană de 50 unități/kg (interval cuprins între 11 și 60 unități/kg). CIR a fost atins de 61,5% (II 95%: 54,0% până la 68,5%) dintre pacienții din populația centrală MTX HPLC,

care a fost susținut timp de până la 8 zile. O reducere mediană cu > 98% a concentrației de MTX a avut loc în decurs de 15 minute de la administrarea glucarpidazei.

Efectul rebound (definit prin creșterea concentrației de MTX cu cel puțin 1 $\mu\text{mol/l}$ și de cel puțin două ori pragul minim post-glucarpidază) a apărut la 19,4% dintre pacienți din populația centrală MTX HPLC. În general, jumătate dintre pacienții cu efect de rebound au prezentat o creștere absolută a concentrației de MTX cuprinsă între 1 și 2 $\mu\text{mol/l}$ și numai 1 pacient a prezentat o creștere >10 $\mu\text{mol/l}$ (acest pacient avea o concentrație de MTX pre-glucarpidază de 165,86 $\mu\text{mol/l}$ și a primit o doză de glucarpidază de 10,53 U/kg). Dintre cei 4 pacienți care au prezentat efect de rebound după prima doză de glucarpidază și au primit o a doua doză de glucarpidază, a existat o reducere mediană a concentrației de MTX cu 84% și 2 au atins CIR.

Dintre cei 410 de pacienți din populația renală grupată evaluabilă (pacienți care au avut cel puțin o evaluare a funcției renale post-glucarpidază) care au dezvoltat creatinină serică (Crs) asociată criteriilor frecvente de toxicitate gradul ≥ 2 la momentul inițial pre-glucarpidază, 262 (63,9%) s-au recuperat la gradul 0 sau 1. În populația renală evaluabilă, a existat o creștere de 3,5 ori a concentrației medii a Crs de la pre-MTX până la momentul inițial pre-glucarpidază (0,79 mg/dl până la 2,79 mg/dl). După administrarea glucarpidazei, Crs a continuat să crească (creștere medie de 0,24 mg/dl pe parcursul a trei zile), apoi a început să scadă. Valoarea medie a Crs în ziua 22 a fost 1,27 mg/dl. Pentru cei 258 de pacienți pentru care zilele de recuperare au putut fi calculate, timpul median până la recuperare a fost de 12,5 zile (interval 1–213 de zile).

Copii și adolescenți

Baza de date clinică grupată privind siguranța pentru glucarpidază include date provenite de la 232 de pacienți cu vârsta de până la 17 ani. În cadrul populației centrale MTX HPLC 0% (0/1) pacienți cu vârsta ≥ 28 zile până la <2 ani (subgrupul sugari), 31,3% (5/16) pacienți cu vârsta ≥ 2 până la <12 ani (subgrupul copii) și 49,1% 27/55 pacienți cu vârsta ≥ 12 până la <18 ani, au atins CIR. O reducere mediană cu $\geq 95\%$ a concentrației de MTX a avut loc în decurs de 15 minute de la administrarea glucarpidazei în toate subgrupurile de copii și adolescenți.

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica glucarpidazei în absența MTX a fost studiată la 8 subiecți sănătoși, după administrarea a 50 unități/kg de glucarpidază sub formă de injecție intravenoasă timp de 5 minute. Nivelurile de activitate serică ale glucarpidazei au fost măsurate printr-o analiză enzimatică, iar concentrațiile serice totale de glucarpidază au fost măsurate printr-un test de imunoabsorbție enzimatică (ELISA). Concentrația serică maximă (C_{max}) medie a fost 3,3 $\mu\text{g/ml}$, iar aria medie de sub curbă ($\text{ASC}_{0-\text{INF}}$) a fost 23,3 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$. Parametrii farmacocinetici derivați din concentrațiile serice totale de glucarpidază au fost similari cu cei generați de nivelurile de activitate serică ale glucarpidazei, cu excepția timpului de înjumătățire prin eliminare, așa cum este descris mai jos.

Nu s-a observat o acumulare de glucarpidază relevantă clinic după injecții repetate în cadrul unui ciclu de MTX.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție (V_d) a fost 3,55 l.

Metabolizare

Produsul este o enzimă și prin urmare, o proteină. Metabolismul acestor produse implică degradarea în peptide mici și în aminoacizi individuali și prin urmare, căile metabolice sunt în general înțelese. Studiile clasice de biotransformare nu sunt, prin urmare, necesare și nu au fost desfășurate. Capacitatea metabolitului principal produs de acțiunea glucarpidazei asupra MTX (DAMPA) de a induce sau inhiba izoenzimele metabolizante ale CYP450 a fost investigată *in vitro*, ceea ce a descoperit o posibilă inducție enzimatică a CYP1A2 și CYP2C9. Inducția modestă este preconizată numai la o minoritate de pacienți, care prezintă cea mai mare expunere la DAMPA.

Eliminare

Nivelurile de activitate serică a glucarpidazei au scăzut cu un timp de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) mediu de 5,6 ore, iar concentrația serică totală de glucarpidază a scăzut cu un $t_{1/2}$ mediu de 9 ore. Clearance-ul sistemic mediu (CL) a fost 7,5 ml/min.

Categorii specifice de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Un studiu privind farmacocinetica glucarpidazei în absența MTX la 4 subiecți cu insuficiență renală severă (ClCr <30 ml/min) a indicat faptul că parametrii farmacocinetici medii au fost similari cu cei observați la subiecții sănătoși.

Din aceste motive, nu se recomandă ajustarea dozei de glucarpidază la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Nu s-a efectuat o evaluare formală a efectului vârstei asupra farmacocineticii glucarpidazei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În general, efectele din studiile non-clinice au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Potențialul carcinogenic, genotoxic și toxic asupra funcției de reproducere al glucarpidazei nu a fost studiat.

S-a raportat scăderea numărului de trombocite, în cadrul unui studiu la câini, cu durata de 14 zile și doze intravenoase umane echivalente cu 278 și 1389 unități/kg au fost asociate cu creșterea toxicității severe asociată dozelor, ceea ce a dus la deces sau eutanasiere prematură.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză

Trometanol

Acetat de zinc dihidrat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente (vezi pct. 6.6).

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 5 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 24 de ore, la 2°C - 8°C. Din punct de vedere microbiologic, Voraxaze trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă

responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip 1 (Ph Eur) de 3 ml, cu un opritor din brombutil și un capac albastru detașabil standard.

Dimensiune a ambalajului de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%. Reconstituirea trebuie să aibă loc imediat înainte de utilizare (a nu se dilua suplimentar). Trebuie administrat intravenos, sub formă de injecție intravenoasă în bolus, pe parcursul a 5 minute.

După reconstituirea cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%, fiecare 1 ml va conține 1000 unități de glucarpidază. Trebuie utilizată o seringă adecvată pentru extragerea de volume mici, pentru a scoate soluția din flacoane. Este posibil să nu se poată extrage 1 ml complet din flacon, însă extragerea a cel puțin 0,90 ml din flacon va furniza o cantitate adecvată de glucarpidază în scopuri de administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1586/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI (LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI (LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului((fabricanților) substanței (lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Marea Britanie (Irlanda de Nord)

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru caracterizarea suplimentară a eficacității și siguranței glucarpidazei în indicația de reducere a concentrațiilor plasmatice toxice de metotrexat la adulți și copii (cu vârsta de 28 zile și peste) cu eliminare întârziată a metotrexatului sau aflați la risc de toxicitate a metotrexatului, DAPP trebuie să desfășoare și să depună rezultatele provenite dintr-un studiu pe baza unui registru al pacienților tratați cu glucarpidază, care va fi efectuat la pacienți cu clearance insuficient al metotrexatului, conform unui protocol agreed.	Actualizările anuale vor fi depuse la momentul reevaluării anuale.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Voraxaze 1000 unități pulbere pentru soluție injectabilă
Glucarpidază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 1000 unități de glucarpidază produsă pe celule de *Escherichia coli*, prin tehnologia ADN-ului recombinant.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză, trometamol și acetat de zinc dihidrat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru injecție
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă
A se reconstitui cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml imediat înainte de utilizare (a nu se dilua suplimentar)

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SERB SAS, 40 Avenue George V, 75008 Paris, Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1586/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille>

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<a se include cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Voraxaze 1000 unități pulbere pentru injecție
Glucarpidază
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

după reconstituire: 1000 unități în 1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Voraxaze 1000 unități pulbere pentru soluție injectabilă *glucarpidază*

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Voraxaze și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte să vi se administreze Voraxaze
3. Cât de mult Voraxaze vi se va administra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Voraxaze
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Voraxaze și pentru ce se utilizează

Substanța activă din acest medicament este glucarpidaza, o enzimă care descompune metotrexatul, medicamentul pentru cancer.

Voraxaze este utilizat la adulți și la copiii cu vârsta mai mare de 28 de zile, dacă li se administrează metotrexat pentru tratamentul cancerului, însă corpul lor nu are capacitatea de a elimina metotrexatul suficient de rapid și prezintă risc pentru reacții adverse severe. Medicamentul descompune metotrexatul în circulația sanguină, reducând valorile metotrexatului și prin urmare, ajutând la controlarea reacțiilor adverse și încetarea agravării lor. Acesta acționează foarte rapid și poate reduce cantitatea de metotrexat din fluxul sanguin cu mai mult de 90% în 15 minute. Medicamentul nu pătrunde în celule și prin urmare, nu împiedică metotrexatul care deja a pătruns în celulele canceroase să acționeze în vederea tratării cancerului.

2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte de a vi se administra Voraxaze

Nu luați Voraxaze

- dacă sunteți alergic la glucarpidază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Voraxaze, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Vi se va administra acest medicament cât mai curând posibil, după ce medicul dumneavoastră decide că vă este necesar pentru a preveni reacțiile adverse grave ale metotrexatului.

Acest medicament administrat în monoterapie nu poate preveni sau opri toate reacțiile adverse ale metotrexatului administrat în doză mare și, de asemenea, vi se vor administra alte tratamente și îngrijiri suportive, după caz.

Este important ca medicul dumneavoastră să cunoască cât metotrexat se află în sângele dumneavoastră și cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră. Veți efectua teste pentru a evalua acest lucru înainte și după tratamentul cu acest medicament.

Copii și adolescenți

Acest medicament poate fi administrat copiilor cu vârste începând cu 28 de zile. Siguranța și eficacitatea acestui medicament la copiii cu vârsta mai mică de 28 de zile nu a fost stabilită.

Voraxaze împreună cu alte medicamente

Acest medicament poate afecta cantitatea de acid folic din organismul dumneavoastră, un alt medicament care vi se poate administra de către medicul dumneavoastră pentru a reduce toxicitatea metotrexatului. Ca măsură de precauție, medicul dumneavoastră va adapta timpul în care vă este administrat acidul folic și dozele de Voraxaze, pentru a se asigura că există un interval de cel puțin 2 ore între cele două medicamente. Medicul dumneavoastră va relua administrarea acidului folic nu mai devreme de 2 ore după administrarea de glucarpidază.

Nu au fost raportate alte interacțiuni între acesta și alte medicamente în timpul studiilor clinice.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau alăptați sau planificați să rămâneți gravidă.

Deoarece acest medicament este utilizat numai la persoanele cărora li s-a administrat deja metotrexat, care este cunoscut a cauza efecte dăunătoare asupra dezvoltării fătului nu s-au efectuat studii pentru a determina dacă acest medicament administrat în monoterapie poate cauza efecte dăunătoare asupra fătului în timpul sarcinii sau dacă este excretat în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cât de mult medicament vi se va administra

Acest medicament se administrează sub formă de injecție într-o venă, pe parcursul unei perioade de 5 minute. Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă, în funcție de greutatea dumneavoastră. Doza recomandată este de 50 unități per kilogram de greutate corporală.

Deoarece acest medicament se administrează sub supraveghere medicală, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Dacă credeți că vi s-a administrat mai mult decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Veți fi monitorizat pentru a verifica modificările cantității de metotrexat din sângele dumneavoastră, după tratamentul cu acest medicament.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui membru al personalului medical dacă manifestați oricare dintre următoarele:

- Umflarea gâtului, constricție în piept, dificultăți de respirație
- Umflarea mâinilor, picioarelor, feței, buzelor sau gurii
- Erupție, cu sau fără înroșire și umflarea feței

- Tremurături sau frisoane fără febră

Dacă manifestați oricare dintre simptomele menționate mai sus, este posibil să aveți o reacție alergică gravă și să aveți nevoie de asistență medicală de urgență. Aceste reacții adverse (reacții alergice) sunt foarte rare și dacă apar, de obicei apar în ziua tratamentului.

Trebuie să informați medicul dumneavoastră sau un membru al personalului medical imediat ce este posibil, dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, care sunt de asemenea rare, însă au fost raportate în timpul tratamentului cu acest medicament:

- Febră
- Dureri de cap
- Senzație de înțepături sau furnicături pe piele („înțepături și ace”)
- O senzație de arsură pe piele

Dacă manifestați oricare alte reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect, informați medicul dumneavoastră sau un membru al personalului medical.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct (vezi detaliile mai jos). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Voraxaze

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament vi se va administra sub supraveghere medicală. Este păstrat la 2 - 8°C și nu trebuie depozitat într-un congelator.

Termen de valabilitate: Acest medicament nu va fi utilizat după data de expirare menționată pe flacon și pe ambalajul extern. Farmacistul va verifica acest lucru înainte de a îl elibera.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Voraxaze

Substanța activă este glucarpidază.

Voraxaze conține lactoză, trometamol și acetat de zinc dihidrat

Cum arată Voraxaze și conținutul ambalajului

Fiecare ambalaj conține un flacon care este o pulbere albă sau aproape albă, liofilizată, care trebuie reconstituită cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9% (neinclusă).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris

Franța

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Marea Britanie (Irlanda de Nord)

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Fiecare flacon de Voraxaze trebuie reconstituit cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%. Reconstituirea trebuie să aibă loc imediat înainte de utilizare (a nu se dilua suplimentar). Trebuie administrat intravenos, sub formă de injecție intravenoasă în bolus, pe parcursul a 5 minute.

După reconstituirea cu 1 ml de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9%, fiecare 1 ml va conține 1000 unități de glucarpidază. Trebuie utilizată o seringă adecvată pentru extragerea de volume mici, pentru a scoate soluția din flacoane. Este posibil să nu se poată extrage 1 ml complet din flacon, însă extragerea a cel puțin 0,90 ml din flacon va furniza o cantitate adecvată de glucarpidază în scopuri de administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE ȘI, PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.