

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voraxaze 1 000 enheter pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning innehåller varje injektionsflaska nominellt 1 000 enheter glukarpidas*.

*Produceras i *Escherichia coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Vitt till benvitt pulver för injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Voraxaze är indicerat för att sänka toxisk plasmakonzentration av metotrexat hos vuxna och barn (28 dagar och äldre) med fördröjd elimination av metotrexat eller risk för metotrexattoxicitet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Glukarpidas ska användas under medicinsk övervakning.

För att beakta alla MTX-doser och infusionstider som kan administreras till en patient, hänvisas till lokala behandlingsprotokoll eller riktlinjer, om sådana finns tillgängliga, för att bestämma när glukarpidas bör ges.

Insättande av intervensering med glukarpidas bör övervägas när MTX-konzentrationerna i plasma är högre än 2 standardavvikelser från den genomsnittliga förväntade utsöndringskurvan för MTX. Glukarpidas bör helst administreras inom 60 timmar efter inledandet av HDMTX-infusionen inlets, eftersom livshotande biverkningar kanske inte kan förhindras efter denna tidpunkt. Kliniska data visar dock att glukarpidas fortsatt är effektivt efter detta tidsfönster.

Nedan följer rekommendationer för hur intervensering med glukarpidas bör ges:

MTX-dos:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Infusionstid:	36-42 timmar	24 timmar	≤ 6 timmar
Timmar efter inledning av MTX-infusion	Tröskelkoncentration av MTX i plasma (µM)		
24 timmar	-	-*	≥ 50
36 timmar	-	≥ 30	≥ 30
42 timmar	-	≥ 10	≥ 10

48 timmar	≥ 5	≥ 5	≥ 5
------------------	----------	----------	----------

*inled stödjande vård när $\geq 120 \mu\text{M}$ ".

SSom en ytterligare riktlinje för patienter som får korta MTX-infusionsregimer, kan glukarpidas ges enligt nedan:

MTX-dos:	3-3,5 g/m²	5 g/m²
Timmar efter inledning av MTX-infusion	Tröskelkoncentration av MTX i plasma (μM)	
24 timmar	≥ 20	-
36 timmar	-	≥ 10
48 timmar	≥ 5	≥ 6

Dosering

Den rekommenderade dosen är en singeldos på 50 enheter per kilogram (kg) givet som intravenös bolusinjektion (IV) under 5 minuter.

Närfördröjd eliminering av metotrexat (MTX) eller risk för MTX-toxicitet har fastställts, bör glukarpidas ges utan dröjsmål; för patienter med fördröjd MTX-eliminering är det optimala tidsfönstret för att ge glukarpidas inom 48–60 timmar från början av högdos-MTX-infusionen. Folinsyra (leukovorin) är ett konkurrerande substrat för glukarpidas som kan konkurrera om MTX-bindningsställena (se även avsnitt 4.5). Folinsyra bör därför inte administreras inom två timmar före eller efter att glukarpidas ges, för att minimera eventuell interaktion.

Intracellulärt MTX fortsätter att hämma reduktionen av folat till sinsin aktiva form efter glukarpidasadministrering. Därför behöver folinsyra fortsatt ges, dock tidigast två timmar efter glukarpidasadministrering för att upprätthålla intracellulärt biologiskt aktivt folat (se även avsnitt 4.4)

Specifika populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för glukarpidas i frånvaro av MTX studerades hos 4 försökspersoner med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$). Ingen betydelsefull skillnad sågs jämfört med friska försökspersoner.

På grund av detta rekommenderas ingen dosjustering av glukarpidas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs för pediatrika patienter Se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Späd varje injektionsflaska med Voraxaze 1 000 enheter med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning före användning. Beredning bör ske omedelbart före användning (späd inte ut ytterligare). Beredningen ska administreras intravenöst med en bolusinjektion under 5 minuter. Efter spädning med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning innehåller varje milliliter 1 000 enheter glukarpidas. En spruta som lämpar sig för små volymer bör användas för att dra upp lösningen från injektionsflaskorna. Det är inte alltid möjligt att dra upp hela 1 ml från injektionsflaskan, men om man drar upp minst 0,90 ml får man tillräcklig mängd glukarpidas för dosering. Spola droppslangen före och efter administrering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Pediatrisk population

Ingen formell utvärdering av ålderseffekten på farmakokinetiken för glukarpidas har utförts.

Inga data finns tillgänglig för barn under 28 dagar.

Det är viktigt att mäta MTX-koncentrationer vid baslinjen och njurfunktionen och fortsätta att övervaka dessa under behandlingen med högdos-MTX, såsom det beskrivs nedan.

En HPLC-metod (high performance liquid chromatography) rekommenderas för mätning av MTX-koncentrationer efter glukarpidasadministrering. Nuvarande immunanalyser är inte tillförlitliga för prover som samlats in efter glukarpidasadministrering på grund av 4-deoxi-4-amino-N10-metylpteroesyra (DAMPA), en inaktiv MTX-metabolit bildad efter glukarpidasadministrering, vilket stör mätningen av MTX-koncentrationen. Detta leder till en överskattning av MTX-koncentrationen. Effekten av DAMPA-störningar kommer att minska allteftersom DAMPA elimineras.

DAMPA-koncentrationerna hos patienter som behandlades med glukarpidas sjönk med en genomsnittlig halveringstid på 8,6 timmar. Hos majoriteten av patienterna hade DAMPA-koncentrationerna sjunkit till under 1 µmol/l inom 48 timmar efter administrering av glukarpidas. I kliniska studier har DAMPA-koncentrationer över 1 µmol/l observerats efter 3 dagar hos en liten minoritet ($\leq 3\%$) av patienterna.

I avsaknad av mer specifika HPLC-analyser rekommenderas att dosen folinsyra som används under en 48-timmarsperiod efter glukarpidas bör baseras på MTX-koncentrationen från ett prov som tagits före administrering av glukarpidas. Inom 48 timmar efter glukarpidasadministrering kan MTX-koncentrationer fastställda via immunanalyse kanske inte används på ett tillförlitligt sätt för att övervaka rebound och bekräftande HPLC-data bör övervägas.

Över 48 timmar efter administrering av glukarpidas är immunanalysresultaten tillförlitliga hos majoriteten av patienterna och kan därför användas för att justera folinsyradosen eller övervaka rebound. I kliniska studier hade ~9 % patienter med MTX-koncentration ≥ 50 µmol/l DAMPA-nivåer som kvarstod över 1 µmol/l efter 4 dagar.

Rutinmässig övervakning av MTX-koncentrationer i plasma bör fortsätta i enlighet med lokala riktlinjer.

Glukarpidas reverserar inte redan existerande njurskada eller njursvikt som uppstår till följd av MTX-administrering, utan tar istället bort MTX för att minska risken för att ådraga sig ytterligare njurtoxicitet. Därför bör annan stödjande vård, inklusive hydrering och alkalisering av urinen, påbörjas när MTX börjar administreras och fortsätta i enlighet med lokala behandlingsriktlinjer.

Allergiska överkänslighetsreaktioner är möjliga efter administrering av glukarpidas, se avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Glukarpidas kan minska folinsyrakoncentrationen, vilket kan minska effekten av folinsyraräddning såvida doseringen inte sker enligt rekommendationerna (se avsnitt 4.2).

Glukarpidas kan också minska koncentrationerna av andra folatanaloger eller folatanaloga metaboliska hämmare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av glukarpidas hos gravida kvinnor. Glukarpidas administreras i kombination med MTX, vilket är kontraindicerat under graviditet. Eftersom användning av MTX, ett genotoxiskt och teratogent medel, är en förutsättning för användning av glukarpidas, anses läkemedlet inte utgöra en ytterligare risk för patienter som redan får MTX. Reproduktionsstudier av glukarpidas hos djur har inte utförts. Det är okänt om glukarpidas orsakar skadliga effekter under graviditeten och/eller på fostret/det nyfödda barnet eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Glukarpidas bör endast ges till en gravid kvinna om det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om glukarpidas/metaboliter utsöndras i bröstmjölken. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från glukarpidasbehandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns ingen eller begränsad mängd data om effekterna av glukarpidas på fertiliteten hos människor. Fertilitetsstudier på djur har inte utförts. Det är okänt om glukarpidas påverkar fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Glukarpidas har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste relaterade biverkningarna var brännande känsla (< 1 %), huvudvärk (< 1 %), parestesi (2 %), rodnad (2 %), värmekänsla (<1 %).

Tabellöversikt av biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som observerats från kombinationen av sammanslagna kliniska studier (489 patienter) och rapporterade biverkningar under perioden efter marknadsföring. Biverkningarna presenteras enligt klassificering av organsystem och frekvenskategorier definierade enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, < 1/100), Sällsynta (< 1/10 000, < 1/1 000), Mycket sällsynta (< 1/10 000). Inom varje frekvenskategori presenteras oönskade effekter efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Rapporterade biverkningar för glukarpidas

Klassificering av organsystem	Frekvenskategori	Biverkning
systemetImmunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet
	Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Brännande känsla, huvudvärk, parestesi
	Sällsynta	Hypoestesi, somnolens, tremor
Hjärtat	Mycket sällsynta	Takykardi

Blodkärl	Mindre vanliga	Rodnad
	Sällsynta	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Pleuravätska, trångghetskänsla i svalget
Magtarmkanalen	Sällsynta	Övre buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Klåda, utslag
	Mycket sällsynta	Läkemedelsutslag, hudreaktion
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Kristalluri*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Känns varm
	Sällsynta	Pyrex, rebound-effekt
	Mycket sällsynta	Reaktion på infusionsstället

*Kristalluri är den föredragna termen; biverkningen avser DAMPA-kristalluri.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I likhet med alla intravenösa proteinprodukter är det möjligt att infusionsrelaterade reaktioner eller överkänslighetsreaktioner uppträder.

Det rekommenderas att patienter övervakas för tecken och symtom på anafylaxi och en akut allergisk reaktion. Medicinskt stöd måste finnas lättillgängligt när glukarpidas administreras.

Som med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. 205 patienter som fick en (n = 176), 2 (n = 27) eller 3 (n = 2) doser glukarpidas utvärderades för anti-glukarpidasantikroppar.

Fyrtiotre av dessa 205 patienter (21 %) hade detekterbara anti-glukarpidasantikroppar efter administrering, varav 32 fick 1 dos och 11 fick 2 eller 3 doser glukarpidas. Antikroppstiter bestämdes med användning av en överbryggande enzymlänkad immunosorbentanalys (ELISA) för anti-glukarpidasantikroppar. Neutraliserande antikroppar detekterades hos 22 av de 43 patienter som testades positiva för antiglukarpidasbindande antikroppar.

Pediatrik population

Förekomsten av biverkningar relaterade till glukarpidas var likartade för pediatrika och vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Säkerhetsprofilen hos de nio patienter som har fått de högsta doserna av Voraxaze i kliniska studier (singeldos intervall 90,0–188,7 U/kg och/eller kumulativt dosintervall på 150,0–201,8 U/kg) liknade säkerhetsprofilen hos alla patienter.

Vid överdosering ska behandlingen med glukarpidas avbrytas, patienten övervakas och lämplig stödjande vård sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Avgiftningsmedel för antineoplastisk behandling, ATC-kod: V03AF09.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Glukarpidas är ett rekombinant bakterieenzym som hydrolyserar den karboxylterminala glutamatresten från folsyra och strukturellt relaterade molekyler såsom MTX. Glukarpidas omvandlar MTX till dess inaktiva metaboliter DAMPA och glutamat. Eftersom både DAMPA och glutamat metaboliseras i levern ger glukarpidas en alternativ väg för MTX-eliminering hos patienter med nedsatt njurfunktion under högdosbehandling med MTX. På grund av sin stora molekylära storlek passerar inte glukarpidas cellmembranet och motverkar därför inte de intracellulära antineoplastiska effekterna av högdos MTX.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av glukarpidas har utvärderats i fyra enarmade, öppna multicenterstudier för användning av humanitära skäl hos patienter med fördröjd MTX-eliminering till följd av nedsatt njurfunktion. Det primära effektmåttet i de kliniska studierna kallades för en kliniskt viktig minskning (CIR) i MTX-koncentrationen och baserades på centrala MTX HPLC-data. En patient ansågs ha uppnått en CIR om alla centrala MTX HPLC-plasmakoncentrationer efter den första dosen glukarpidas var $< 1 \mu\text{mol/l}$.

I studie 001 var 44 manliga och kvinnliga patienter i säkerhetspopulationen (medianålder 53,0; intervall 10–78 år) och fick en mediandos på 50 U/kg (intervall 9,80 till 58,14 U/kg). Av de 28 patienterna med centrala HPLC-data uppnådde 85,7 % (95 % KI: 68,5 % till 94,3 %) en CIR.

I studie 002 var 214 manliga och kvinnliga patienter i säkerhetspopulationen (medianålder 17,0; intervall 0–82 år) och fick en mediandos på 49,23 U/kg (intervall 10,87 till 63,73 U/kg). Av de 84 patienterna med centrala HPLC-data uppnådde 54,8 % (95 % KI: 44,2 % till 65,0 %) en CIR.

I studie 003 var 69 manliga och kvinnliga patienter i säkerhetspopulationen (medianålder 15,0; intervall 0–71 år) och fick en mediandos på 50 U/kg (intervall 16,64 till 100 U/kg). Av de 30 patienterna med centrala HPLC-data uppnådde 66,7 % (95 % KI: 48,8 % till 80,8 %) en CIR.

I studie 006 var 149 manliga och kvinnliga patienter i säkerhetspopulationen (medianålder 18,0; intervall 10–78 år) och fick en mediandos på 48,73 U/kg (intervall 17,86 till 98,04 U/kg). Av de 27 patienterna med centrala HPLC-data uppnådde 51,9 % (95 % KI: 34,0 % till 69,3 %) en CIR.

Totalt 169 patienter inkluderades i den sammanslagna centrala MTX HPLC-populationen och fick en median initialdos på 50 enheter/kg (intervall 11 till 60 enheter/kg). En CIR uppnåddes av 61,5 % (95 % KI: 54,0 % till 68,5 %) av patienterna i den centrala MTX HPLC-populationen som upprätthölls i upp till 8 dagar. En medianreduktion på $> 98 \%$ i MTX-koncentrationen inträffade inom 15 minuter efter administrering av glukarpidas.

Rebound (definierat som en ökning av MTX-koncentrationen på minst $1 \mu\text{mol/l}$ och minst två gånger nadirvärdet efter glukarpidas) inträffade hos 19,4 % av patienterna i den centrala MTX HPLC-populationen. Totalt sett hade hälften av patienterna med rebound en maximal absolut ökning av MTX-koncentrationen mellan 1 och $2 \mu\text{mol/l}$, och endast 1 patient hade en ökning med $> 10 \mu\text{mol/l}$ (denna patient hade tidigare en MTX-koncentration före glukarpidas på $165,86 \mu\text{mol/l}$ och fick en glukarpidasdos på 10,53 U/kg). Av de 4 patienter som fick återfall efter sin första glukarpidasdos och fick en andra glukarpidasdos var det en medianreduktion på MTX-koncentrationen på 84 % och 2 uppnådde en CIR.

Av de 410 patienter i den sammanslagna population vars njurfunktion bedömdes (patienter som haft minst en njurfunktionsbedömning efter glukarpidas) och som utvecklade serumkreatinin (sCr) enligt vanliga toxicitetskriterier av grad ≥ 2 vid baslinjen före glukarpidas återhämtade sig 262 (63,9 %) till grad 0 eller 1. I den population vars njurfunktion bedömdes skedde en 3,5-faldig ökning av den genomsnittliga sCr-koncentrationen från baslinjen före MTX till baslinjen före glukarpidas (0,79 mg/dl till 2,79 mg/dl). Efter administrering av glukarpidas fortsatte sCr att stiga (genomsnittlig ökning på 0,24 mg/dl under tre dagar) och började sedan minska. Det genomsnittliga sCr-värdet vid dag 22 var 1,27 mg/dl. För de 258 patienter för vilka dagar till återhämtning kunde beräknas var mediantiden till återhämtning 12,5 dagar (intervall 1–213 dagar).

Pediatriisk population

Den sammanslagna kliniska säkerhetsdatabasen för glukarpidas innehåller data för 232 patienter upp till 17 års ålder. Inom den centrala MTX-HPLC-populationen uppnådde 0 % (0/1) av patienter i åldrarna ≥ 28 dagar till < 2 år (undergrupp för spädbarn), 31,3 % (5/16) av patienter i åldrarna ≥ 2 till < 12 år (undergrupp för barn) och 49,1 % (27/55) av patienter i åldrarna ≥ 12 till < 18 år en CIR. En medianreduktion på ≥ 95 % av MTX-koncentrationen inträffade inom 15 minuter efter administrering av glukarpidas i alla pediatriiska undergrupper.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt och av etiska skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för glukarpidas i frånvaro av MTX studerades hos 8 friska individer efter administrering av 50 U/kg glukarpidas som en intravenös injektion under 5 minuter.

Glukarpidasaktivitetsnivåerna i serum mättes med en enzymatisk analys och de totala glukarpidas-koncentrationerna i serum mättes med enzymkopplad immunabsorberande analys (ELISA). Den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen (C_{max}) var 3,3 $\mu\text{g/ml}$ och medelarean under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) var 23,3 $\mu\text{g h/ml}$. De farmakokinetiska parametrarna härledda från serumets totala glukarpidas-koncentrationer liknade de som genererades av glukarpidasaktivitetsnivåerna i serum förutom eliminationshalveringstid som beskrivs nedan.

En kliniskt relevant ansamling av glukarpidas efter en upprepad injektion inom en MTX-cykel har inte observerats.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen (V_d) var 3,55 l.

Metabolism

Produkten är ett enzym och därför ett protein. Metabolismen av sådana produkter medför nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror och därför är de metaboliska vägarna allmänt kända.

Klassiska biotransformationsstudier krävs därför inte och har inte genomförts.

Förmågan hos huvudmetaboliten som produceras genom inverkan av glukarpidas på MTX (DAMPA) att inducera eller hämma CYP450-metaboliserande isoenzymer har undersökts *in vitro*, vilket avslöjade en möjlig enzyminduktion med CYP1A2 och CYP2C9. En blygsam induktion kan endast förväntas hos en minoritet av de patienter som har den högsta DAMPA-exponeringen.

Eliminering

Glukarpidasaktivitetsnivåerna i serum minskade med en genomsnittlig elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$) på 5,6 timmar och den totala glukarpidas-koncentrationen i serum minskade med en genomsnittlig $t_{1/2}$ på 9 timmar. Genomsnittligt systemiskt clearance (CL) var 7,5 ml/min.

Specifika populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

En studie av farmakokinetiken för glukarpidas i frånvaro av MTX hos 4 personer med svårt nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) visade att de genomsnittliga farmakokinetiska parametrarna liknade de som observerades hos friska försökspersoner.

På grund av detta rekommenderas ingen dosjustering av glukarpidas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Ingen formell utvärdering av ålderseffekten på farmakokinetiken för glukarpidas har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Den karcinogena, genotoxiska och reproduktionstoxiska potentialen för glukarpidas har inte studerats. Minskade blodplättar rapporterades i en 14 dagars hundstudie och intravenösa humana ekvivalenta doser på 278 och 1389 U/kg förknippades med ökande allvarlig dosrelaterad toxicitet som resulterade i dödsfall eller för tidig eutanasi.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos
Trometamol
Zinkacetatdihydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel (se avsnitt 6.6).

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 5 år

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning efter beredning har visats i 24 timmar vid 2-8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör Voraxaze användas omedelbart efter beredning. Om det inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för förvaringstider och förhållanden före användning och det är normalt inte längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml injektionsflaskor av typ 1 (Ph Eur) med propp av brombutylgummi och en blå flip off standardförsegling.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Varje injektionsflaska ska spädas med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning. Beredning bör ske omedelbart före användning (späd inte ut ytterligare). Beredningen ska administreras med en bolusinjektion under 5 minuter.

Efter spädning med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning innehåller varje milliliter 1 000 enheter glukarpidas. En spruta som är lämplig för små volymer bör användas för att dra upp lösningen från

injektionsflaskorna. Det är inte alltid möjligt att dra upp hela 1 ml från injektionsflaskan, men om man drar upp minst 0,90 ml får man tillräcklig mängd glukarpidas för doseringsändamål.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1586/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 Januari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMIDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Storbritannien (Nordirland)

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare karakterisera effekten och säkerheten för glukarpidas, som är indicerad för att minska toxisk metotrexatkoncentration i plasma hos vuxna och barn (i åldern 28 dagar och över) med fördröjd metotrexateliminering eller med risk för metotrexattoxicitet, Innehavaren av försäljningstillstånd bör genomföra och inlämna resultaten av en studie ur ett glukarpidaspatientregister som ska genomföras med patienter med nedsatt metotrexatclearance, i enlighet med ett överenskommet protokoll.	Årliga uppdateringar ska lämnas in vid tidpunkten för den årliga utvärderingen.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Voraxaze 1 000 enheter pulver till injektionsvätska, lösning.
glukarpidas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 000 enheter glukarpidas som produceras i *Escherichia coli*-celler genom rekombinant DNA-teknik.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: laktos, trometamol och zinkacetatdihydrat

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektion
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning.
Späd med 1 ml natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning, omedelbart före användning (späd inte ytterligare).

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1586/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

<Braille krävs ej.>

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Voraxaze 1 000 enheter pulver till injektion
glukarpidas
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Efter spädningspädning: 1 000 enheter i 1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Voraxaze 1 000 enheter pulver till injektionsvätska, lösning. *glukarpidas*

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Voraxaze är och vad det används för
2. Vad du och ditt barn behöver veta innan du ges Voraxaze
3. Hur du ges Voraxaze
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Voraxaze ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Voraxaze är och vad det används för

Den aktiva substansen i detta läkemedel är glukarpidas, ett enzym som bryter ner cancermedicinen metotrexat.

Voraxaze ges till vuxna och barn äldre än 28 dagar om de får metotrexat för cancerbehandling, men deras kropp inte kan bli av med metotrexatet tillräckligt snabbt och de riskerar allvarliga biverkningar. Läkemedlet bryter ner metotrexatet i blodomloppet, minskar metotrexatnivåerna och hjälper på så vis till att kontrollera biverkningarna och förhindra att de förvärras. Det verkar mycket snabbt och kan minska mängden metotrexat i blodomloppet med mer än 90 % på 15 minuter. Läkemedlet kommer inte in i cellerna, så det förhindrar inte något metotrexat som redan har kommit in i cancercellerna från att verka för att behandla cancer.

2. Vad du behöver veta innan du ges Voraxaze

Ta inte Voraxaze

- om du är allergisk mot glukarpidas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges Voraxaze.

Du kommer att få detta läkemedel så snart som möjligt efter att din läkare har bestämt att du behöver det för att förhindra allvarliga biverkningar av metotrexat.

Detta läkemedel kan inte ensamt förhindra eller stoppa alla biverkningar av högdosmetotrexat, och du kommer även att få andra behandlingar och stödjande vård efter behov.

Det är viktigt att läkaren vet hur mycket metotrexat som finns i ditt blod och hur bra dina njurar fungerar. Du kommer att genomgå tester för att kontrollera detta före och efter behandling med detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel kan ges till barn från 28 dagars ålder. Säkerheten och effekten av detta läkemedel hos barn under 28 dagars ålder har inte fastställts.

Andra läkemedel och Voraxaze

Detta läkemedel kan påverka mängden folinsyra i kroppen, en substans som kan finnas i en annan produkt som läkaren kan ge dig för att minska metotrexattoxicitet. Som en försiktighetsåtgärd kommer läkaren att justera tidpunkten för din folinsyra och doser av Voraxaze för att säkerställa att det är minst två timmar mellan de två läkemedlen. Läkaren kommer att återuppta administrering av folinsyra tidigast två timmar efter administrering av glukarpidas.

Inga andra interaktioner mellan detta och andra läkemedel har rapporterats under kliniska studier.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Eftersom detta läkemedel endast används av personer som redan har fått metotrexat, som är känt för att orsaka skadliga effekter på ett barn under utveckling, har inga studier gjorts för att avgöra om detta läkemedel ensamt kan orsaka skadliga effekter på ett barn under utveckling eller om det utsöndras i bröstmjölken.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

3. Hur du ges Voraxaze

Detta läkemedel ges som en injektion i en ven under en 5-minuterperiod. Läkaren kommer att räkna ut rätt dos för dig utifrån din vikt. Rekommenderad dos är 50 enheter per kg kroppsvikt.

Eftersom läkemedlet ges under medicinsk övervakning är det osannolikt att du får för stor mängd läkemedel. Om du tror att du fått mer läkemedel än du borde, tala med läkaren eller sjuksköterskan.

Du kommer att övervakas för förändringar i mängden metotrexat i ditt blod efter behandling med detta läkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkaren eller någon av vårdpersonalen om du upplever något av följande:

- Svullnad i halsen, tryck över bröstet, andningssvårigheter
- Svullnad i händer, fötter, ansikte, läppar eller mun
- Utslag, med eller utan rodnad och svullnad i ansiktet
- Skakningar eller frossa utan feber

Om du upplever något av ovanstående symtom kan du ha en allvarlig allergisk reaktion och kan behöva akut läkarvård. Dessa biverkningar (allergiska reaktioner) är mycket sällsynta och om de inträffar sker det vanligtvis på behandlingsdagen.

Tala om för läkaren eller någon av vårdpersonalen så snart som möjligt om du upplever någon av följande biverkningar som också är sällsynta, men som har rapporterats under behandling med detta läkemedel:

- Feber
- Huvudvärk
- En stickande känsla på huden ("tusent nålar")
- En brännande känsla på huden

Om du upplever andra biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel, informera läkaren eller någon av vårdpersonalen.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se närmare information nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Voraxaze ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte efter utgångsdatum som anges på förpackningen och injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Du kommer att ges detta läkemedel under medicinsk övervakning. Det förvaras mellan 2 och 8 °C och ska inte förvaras i en frysk.

Förbrukningsdag: Detta läkemedel kommer inte att användas efter det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och ytterkartongen. Apotekaren kommer att kontrollera detta innan det ges ut.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är: glukarpidas.

Övriga innehållsämnen är: laktos, trometamol och zinkacetatdihydrat

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska som har ett vitt eller benvitt frystorkat pulver, som ska spädas med 1 ml 0,9 % natriumkloridlösning (ingår ej).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Namn och adress till innehavaren av försäljningstillstånd

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Frankrike

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Storbritannien (Nordirland)

Denna bipacksedel ändrades senast:**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal:

Varje injektionsflaska med Voraxaze bör spädas med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning. Beredning bör ske omedelbart före användning (späd inte ut ytterligare). Det ska administreras intravenöst med en bolusinjektion under 5 minuter.

Efter beredning med 1 ml steril 0,9 % natriumkloridlösning innehåller varje milliliter 1 000 enheter glukarpidas. En spruta som är lämplig för små volymer bör användas för att dra upp lösningen från injektionsflaskorna. Det är inte alltid möjligt att dra upp hela 1 ml från injektionsflaskan, men om man drar upp minst 0,90 ml får man en tillräcklig mängd glukarpidas för odosering.

All oanvänd produkt eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala krav.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Godkännande för försäljning i undantagsfall**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av godkännande för försäljning i undantagsfall, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.