

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voraxaze 1.000 unidades polvo para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Después de reconstituir con 1 ml de solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %, cada vial contiene una cantidad nominal de 1.000 unidades de glucarpidasa*.

*Producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo blanco a blanquecino para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Voraxaze está indicado para reducir la concentración tóxica de metotrexato plasmático en adultos y niños (de 28 días y mayores) con retraso en la eliminación de metotrexato o en riesgo de toxicidad por metotrexato.

4.2 Posología y forma de administración

Glucarpidasa está destinada para ser usada bajo supervisión médica.

Para tener en cuenta todas las dosis de metotrexato MTX y las duraciones de perfusión que podrían administrarse a un paciente, se recomienda utilizar los protocolos o directrices de tratamiento locales, si están disponibles, para determinar cuándo debe administrarse glucarpidasa.

Las recomendaciones para la intervención con glucarpidasa se consideran cuando los niveles de MTX en plasma son superiores a 2 desviaciones estándar de la curva de excreción media esperada de MTX. Además, la administración de glucarpidasa debe producirse de forma óptima dentro de las 60 horas siguientes al inicio de la perfusión de altas dosis de metotrexato (HDMTX), ya que las toxicidades potencialmente letales pueden no ser evitables más allá de este periodo de tiempo. Sin embargo, los datos clínicos muestran que glucarpidasa sigue siendo eficaz más allá de esta ventana temporal.

Las recomendaciones para la intervención con glucarpidasa se detallan a continuación:

Dosis de MTX:	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Duración de la perfusión:	Más de 36-42 horas	Más de 24 horas	Más de ≤ 6 horas
Horas después de la perfusión de MTX	Umbral de concentración plasmática MTX (µM)		
24 horas	-	- *	≥ 50
36 horas	-	≥ 30	≥ 30
42 horas	-	≥ 10	≥ 10
48 horas	≥ 5	≥ 5	≥ 5

* iniciar los cuidados de soporte cuando ≥ 120 µM.

Como guía adicional para los pacientes que reciben regímenes de MTX de perfusión corta, se puede considerar la administración de glucarpidasa como se detalla a continuación:

Dosis de MTX:	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Horas después de la perfusión de MTX	Umbral de concentración plasmática MTX (μM)	
24 horas	≥ 20	-
36 horas	-	≥ 10
48 horas	≥ 5	≥ 6

Posología

La dosis recomendada es una dosis única de 50 unidades por kilogramo (kg) por inyección intravenosa en bolo por un período de 5 minutos.

Una vez que se determina el diagnóstico de retraso en la eliminación de metotrexato (MTX) o riesgo por toxicidad MTX, se debe administrar glucarpidasa inmediatamente; para pacientes con retraso en la eliminación de MTX, el intervalo óptimo de administración es dentro de 48 a 60 horas desde el inicio de la perfusión de MTX en dosis elevada. Ácido folínico, también conocido como leucovorina, es un sustrato competitivo de glucarpidasa que puede competir por los sitios de unión del MTX (ver también sección 4.5). Por lo tanto, se recomienda que no se administre ácido folínico dentro de las 2 horas antes o después de la administración de glucarpidasa para minimizar cualquier posible interacción. El MTX intracelular continuará inhibiendo la reducción de folato a su forma activa después de la administración de glucarpidasa, por consiguiente, el ácido folínico continuará siendo necesario no menos de 2 horas después de la administración de glucarpidasa para reponer la fuente intracelular del folato biológicamente activo (ver también la sección 4.4)

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Un estudio de la farmacocinética de glucarpidasa en la ausencia de MTX en 4 pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 ml/min) mostró que los parámetros farmacocinéticos medio eran similares a los observados en sujetos saludables.

Por ello, no se recomienda ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

Ningún ajuste de dosis es necesaria para la población pediátrica. Ver sección 4.4.

Forma de administración

Reconstituya cada vial de 1.000 unidades de Voraxaze con 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % antes de usar. La reconstitución debería ocurrir inmediatamente previo a su uso (no diluir más). Se debe administrar por vía intravenosa en bolo durante un intervalo de 5 minutos.

Después de la reconstitución con 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % cada 1 ml contendrá 1.000 unidades de glucarpidasa.

Debe usarse una jeringa adecuada para extraer pequeños volúmenes para extraer la solución de los viales. Puede que no siempre sea posible extraer 1 ml entero del vial, pero extraer al menos 0,90 ml del vial proporcionará una cantidad adecuada de glucarpidasa para su administración.

Enjuague la vía intravenosa antes y después de la administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Población pediátrica

No se ha llevado a cabo ninguna evaluación formal del efecto de la edad en la farmacocinética de glucarpidasa.

No se dispone de datos en niños menores de 28 días.

Es importante medir las concentraciones plasmáticas basales de MTX y la función renal, y seguir monitorizándolos a lo largo del tratamiento con terapia de dosis alta de MTX, tal como se describe a continuación.

Se recomienda un método de cromatografía de alta eficacia (HPLC) para medir las concentraciones de MTX tras la administración de glucarpidasa. Los inmunoanálisis actuales son poco fiables para muestras recolectadas tras la administración de glucarpidasa debido a que el ácido 4-deoxi-4-amino-N10-metilpteroico (DAMPA), un metabolito activo de MTX que se forma después de la administración de glucarpidasa, interfiere con la medición de la concentración de MTX. Esta interferencia resulta en una sobrevaloración de la concentración de MTX. El efecto de la interferencia DAMPA disminuirá con el tiempo a medida que se elimina el DAMPA.

Las concentraciones de DAMPA en pacientes tratados con glucarpidasa cayeron dentro de una semivida media de 8,6 horas. En la mayoría de los pacientes, las concentraciones de DAMPA habían caído a menos de 1 $\mu\text{mol/l}$ dentro de 48 horas de la administración de glucarpidasa. En estudios clínicos, se han observado concentraciones de DAMPA sobre 1 $\mu\text{mol/l}$ después de 3 días en una pequeña minoría ($\leq 3\%$) de los pacientes.

Ante la ausencia de un ensayo HPLC más específico, se recomienda que la dosis de ácido fólico usado en un periodo de 48 horas después de glucarpidasa se base en la concentración de MTX de una muestra tomada previo a la administración de glucarpidasa. Dentro de las 48 horas posteriores a la administración de glucarpidasa, las concentraciones de MTX determinadas por inmunoanálisis podrían no ser utilizados confiablemente para monitorizar el repunte y se deben considerar los datos de confirmación HPLC.

48 horas después de la administración de glucarpidasa, los resultados del inmunoanálisis serán confiables en la mayoría de los pacientes por lo que pueden ser usados para ajustar la dosis de ácido fólico o monitorizar el repunte. En estudios clínicos, $\sim 9\%$ de los pacientes con un valor de referencia de concentración de MTX $\geq 50\ \mu\text{mol/l}$ tenían niveles de DAMPA que seguían sobre 1 $\mu\text{mol/l}$ después de 4 días.

Se debe continuar con una monitorización rutinaria de concentraciones plasmáticas de MTX de acuerdo a la normativa local.

Glucarpidasa no revierte el daño renal preexistente o la insuficiencia renal que ocurre como consecuencia de la administración de MTX, pero en lugar de ello, elimina el MTX para reducir el riesgo de sufrir mayor toxicidad renal. Por ello, deben iniciarse cuidados de soporte, incluyendo hidratación y alcalinización de la orina, al inicio de la administración de MTX y continuar de acuerdo con las directrices de tratamiento local.

Pueden ocurrir reacciones alérgicas de hipersensibilidad tras la administración de glucarpidasa, ver sección 4.8.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glucarpidasa puede reducir la concentración de ácido folínico, lo que puede reducir el efecto del rescate con ácido folínico a menos que se dosifique tal como se recomienda (ver sección 4.2).

Glucarpidasa también puede reducir las concentraciones de otros análogos del folato o inhibidores metabólicos análogos del folato.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos del uso de glucarpidasa en mujeres embarazadas. Glucarpidasa se administra en combinación con MTX, el cual está contraindicado durante el embarazo. Ya que el uso de MTX, un agente genotóxico y teratogénico, es un requisito previo para el uso de glucarpidasa, no se considera que el medicamento presente un riesgo adicional a pacientes que ya estén recibiendo MTX. No se han llevado a cabo estudios reproductivos de glucarpidasa en animales. Se desconoce si glucarpidasa causa efectos perjudiciales durante el embarazo y/o en el feto/recién nacido, o si puede afectar la capacidad reproductiva. Glucarpidasa solamente debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si glucarpidasa/metabolitos se excretan en la leche humana. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/niños. Se debe tomar una decisión con respecto a discontinuar la lactancia/abstenerse de la terapia con glucarpidasa, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos o son limitados respecto al impacto de glucarpidasa en la fertilidad humana. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales. Se desconoce si glucarpidasa afecta la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de glucarpidasa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas más frecuentes fueron ardor (< 1 %), cefaleas (< 1 %), parestesia (2 %), enrojecimiento (2 %), sensación de calor (< 1 %).

Tabla de las reacciones adversas

La tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas a partir de una combinación de datos de estudios clínicos (489 pacientes) y reacciones adversas notificadas durante el período poscomercialización. Las reacciones adversas se presentan por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, categorías definidas usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas para glucarpidasa

Sistema corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	Hipersensibilidad
	Muy rara	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Ardor, cefalea, parestesia
	Rara	Hipoestesia, somnolencia, temblores
Trastornos cardíacos	Muy rara	Taquicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Enrojecimiento
	Rara	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara	Derrame pleural, sensación de opresión en la garganta
Trastornos gastrointestinales	Rara	Dolor en la parte superior del abdomen, diarrea, náusea, vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Prurito, erupción
	Muy rara	Erupción medicamentosa, reacción cutánea
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Cristaluria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Sensación de calor
	Rara	Pirexia, fenómeno de rebote
	Muy rara	Reacciones en el sitio de la perfusión

*Cristaluria es el término preferido; la reacción adversa se refiere a cristaluria DAMPA

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Al igual que con cualquier producto proteico intravenoso, es posible que ocurran reacciones relacionadas con la perfusión reacciones de hipersensibilidad.

Se recomienda que los pacientes sean monitorizados por señales y síntomas de anafilaxia y una reacción alérgica aguda. Debe contar con atención médica inmediatamente disponible cuando se administre glucarpidasa.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad.

205 pacientes que recibieron una (n=176), 2 (n=27), o 3 (n=2) dosis de glucarpidasa fueron evaluados para anticuerpos anti-glucarpidasa. Cuarenta y tres de esos 205 pacientes (21 %) tenían anticuerpos anti-glucarpidasa detectable después de la administración, de los cuales 32 recibieron 1 dosis y 11 recibieron 2 o 3 dosis de glucarpidasa. Los títulos de los anticuerpos se determinaron utilizando ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de puente para anticuerpos transportadores de anti-glucarpidasa.

Población pediátrica

La incidencia de eventos adversos relacionados con glucarpidasa no varió entre pacientes pediátricos y pacientes adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).*

4.9 Sobredosis

El perfil de seguridad de los nueve pacientes que recibieron las más altas dosis de Voraxaze en estudios clínicos (dosis única de 90,9 – 188,7 U/kg y/o dosis acumulada de 150,0 – 201,8 U/kg) fue similar al perfil de seguridad de todos los pacientes.

En caso de sobredosis, se recomienda interrumpir la administración de glucarpidasa, los pacientes deben ser observados y se deben proporcionar cuidados de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente desintoxicante para tratamiento antineoplásico, código ATC: V03AF09.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Glucarpidasa es una enzima bacteriana recombinante que hidroliza el residuo de glutamato carboxilo terminal del ácido fólico y moléculas estructuralmente relacionadas tales como MTX. Glucarpidasa convierte MTX a sus metabolitos inactivos DAMPA y glutamato. Debido a que tanto DAMPA como glutamato son metabolizados por el hígado, glucarpidasa proporciona una ruta alternativa para la eliminación del MTX en pacientes con disfunción renal durante tratamiento con altas dosis de MTX. Debido a su gran tamaño molecular, glucarpidasa no atraviesa la membrana celular y por lo tanto no contrarresta los efectos antineoplásicos intracelulares de altas dosis de MTX.

Eficacia clínica

La eficacia de glucarpidasa ha sido evaluada en cuatro estudios en régimen abierto, multicéntricos, de uso compasivo y de grupo único, en pacientes con retraso en la eliminación de MTX debido a disfunción renal. El criterio principal de valoración en los estudios clínicos se denominó una reducción clínicamente importante en la concentración de MTX y se basó en datos de HPLC MTX central. Un paciente se consideró que había logrado una reducción clínicamente importante si todas las concentraciones plasmáticas de MTX HPLC central después de una primera dosis de glucarpidasa eran $\leq 1 \mu\text{mol/l}$.

En el estudio 001, 44 pacientes hombres y mujeres estaban en la población de seguridad (mediana de edad 53,0; rango 10 a 78 años) y recibieron una dosis mediana de 50 U/kg (rango 9,80 a 58,14 U/kg). De los 28 pacientes con datos de HPLC central, 85,7 % (95 % CI: 68,5 % a 94,3 %) lograron una reducción clínicamente importante.

En el estudio 002, 214 pacientes hombres y mujeres estaban en la población de seguridad (mediana de edad 17,0; rango 0 a 82 años) y recibieron una dosis mediana de 49,23 U/kg (rango 10,87 a 63,73 U/kg). De los 84 pacientes con datos HPLC central, 54,8 % (95 % CI: 44,2 % a 65,0 %) lograron una reducción clínicamente importante.

En el estudio 003, 69 pacientes hombres y mujeres estaban en la población de seguridad (mediana de edad 15,0; rango 0 - 71 años) y recibieron una dosis mediana de 50 U/kg (rango 16,64 a 100 U/kg). De los 30 pacientes con datos HPLC central, 66,7 % (95 % CI: 48,8 % a 80,8 %) lograron una reducción clínicamente importante.

En el estudio 006, 14 pacientes hombres y mujeres estaban en la población de seguridad (mediana de edad 18,0; rango 10 a 78 años) y recibieron una dosis mediana de 48,73 U/kg (rango 17,86 a 98,04 U/kg). De los 27 pacientes con datos HPLC central, 51,9 % (95 % CI: 34,0 % a 69,3 %) lograron una reducción clínicamente importante.

Un total de 169 pacientes se incluyeron en la población combinada de MTX HPLC central y recibieron una dosis inicial mediana de 50 unidades/kg (rango 11 a 60 unidades/kg). Una reducción clínicamente importante se logró en el 61,5 % (95 % CI: 54,0 % a 68,5 %) de los pacientes en la población MTX HPLC central que se mantuvo hasta 8 días. Se produjo una mediana de reducción de $> 98 \%$ en la concentración de MTX ocurrida en los 15 minutos después de la administración de glucarpidasa.

Repunte (definido como un aumento en la concentración de MTX concentración de al menos 1 $\mu\text{mol/l}$ y al menos dos veces el nadir posglucarpidasa) ocurrió en el 19.4% de los pacientes en la población MTX HPLC central. En general, la mitad de los pacientes con repunte tuvieron un aumento absoluto máximo en la concentración de MTX de entre 1 y 2 $\mu\text{mol/l}$, y solamente 1 paciente tuvo un aumento de $> 10 \mu\text{mol/l}$ (este paciente tenía una concentración de MTX pre-glucarpidasa de 165,86 $\mu\text{mol/l}$ y recibió una dosis de glucarpidasa de 10,53 U/kg). De los 4 pacientes que sufrieron repunte después de la primera dosis de glucarpidasa y recibieron una segunda dosis de glucarpidasa, hubo una mediana de reducción en la concentración de MTX concentración de 84 % y 2 lograron una reducción clínicamente importante.

De los 410 pacientes de la población renal evaluable (pacientes que tuvieron al menos una evaluación de función renal posglucarpidasa) que desarrollaron criterios de toxicidad común de creatinina sérica grado ≥ 2 en la situación basal pre-glucarpidasa, 262 (63,9 %) se recuperaron a grado 0 o 1. En la población renal evaluable hubo un aumento de 3,5 veces en la concentración media de sCr de pre-MTX a la situación basal pre-glucarpidasa (0,79mg/dl a 2,79 mg/dl). Después de la administración de glucarpidasa, la sCr continuó aumentando (aumento medio de 0,24 mg/dl durante un período de tres días), y después comenzó a disminuir. El valor medio de sCr el día 22 fue de 1,27 mg/dl. Para los 258 pacientes para quienes se pudieron calcular los días de recuperación, la mediana de tiempo de recuperación fue de 12,5 días (rango 1 a 213 días).

Población pediátrica

La base de datos de seguridad clínica combinada para glucarpidasa incluye datos para 232 pacientes de hasta 17 años de edad. En la población MTX HPLC central 0% (0/1) pacientes con edades de ≥ 28 días a < 2 años (subgrupo de infantes), 31,3 % (5/16) pacientes con edades de ≥ 2 a < 12 años (subgrupo infantil) y 49,1 % 27/55 pacientes de edades de ≥ 12 a < 18 años lograron una reducción clínicamente importante. Una reducción mediana de 95 % en la concentración de MTX se produjo en los 15 minutos posteriores a la administración de glucarpidasa en todos los grupos pediátricos.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad y por razones éticas, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de glucarpidasa en ausencia de MTX en 8 sujetos sanos tras la administración de 50 unidades/kg de glucarpidasa en inyección intravenosa durante 5 minutos. Los niveles de actividad de glucarpidasa en suero se midieron mediante un ensayo enzimático y las concentraciones totales de glucarpidasa en suero se midieron mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA). La concentración plasmática máxima media ($C_{\text{máx}}$) fue de 3,3 $\mu\text{g/ml}$ y el área media bajo la curva (AUC_{0-INF}) fue de 23,3 $\mu\text{g-h/ml}$. Los parámetros farmacocinéticos derivados de las concentraciones de glucarpidasa total en suero fueron similares a los generados por los niveles de actividad de glucarpidasa en suero, excepto la semivida de eliminación, como se describe a continuación.

Una acumulación clínicamente relevante de glucarpidasa después de repetición de la inyección con un ciclo de MTX no ha sido observada.

Distribución

El volumen medio de distribución (V_d) fue 3,55 l.

Biotransformación

Este producto es una enzima, y, por lo tanto, una proteína. El metabolismo de tales productos implica la degradación a pequeños péptidos y aminoácidos individuales y, por lo tanto, las vías metabólicas generalmente se conocen. Estudios clásicos de biotransformación por lo tanto no son necesarios y no se han llevado a cabo.

La capacidad de un metabolito producido por la acción de glucarpidasa en MTX (DAMPA) para inducir o inhibir isoenzimas metabolizadoras CYP450 ha sido investigado in vitro, lo que reveló una posible inducción enzimática con CYP1A2 y CYP2C9. Solo se esperaría una inducción modesta en una minoría de los pacientes con la exposición más alta a DAMPA.

Eliminación

Los niveles de actividad de glucarpidasa en suero declinaron con una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 5,6 horas y la concentración total de glucarpidasa en suero disminuyó con una semivida de eliminación $t_{1/2}$ de 9 horas. La El aclaramiento sistémico medio (CL) fue 7,5 ml/min.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Un estudio de la farmacocinética de glucarpidasa en ausencia de MTX en 4 sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) mostró que los parámetros farmacocinéticos medios eran similares a los observados en sujetos saludables.

Sobre esta base, no se recomienda ningún ajuste de dosis de glucarpidasa para pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha realizado una evaluación formal sobre el efecto de la edad en la farmacocinética de glucarpidas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

El potencial de toxicidad carcinogénica, genotóxica y reproductiva de glucarpidasa no ha sido estudiado.

Se notificó un bajo nivel de plaquetas en un estudio de 14 días realizado en perros y se asociaron dosis intravenosas equivalentes en humanos de 278 y 1389 unidades/kg con un aumento de la toxicidad grave que resultó en muertes y eutanasia prematura.

6. DATOS FARMACEÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa

Trometamol

Acetato de zinc dihidratado

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos (ver sección 6.6).

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 5 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso después de la reconstitución por 24 horas a temperatura entre 2 a 8 °C. Desde un punto de vista microbiológico, Voraxaze debe usarse inmediatamente después de reconstituirse. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación de uso previo a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no serían superiores a 24 horas a una temperatura entre 2 a 8 °C, a menos que la reconstitución se realice en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 vial de vidrio de 3 ml de tipo 1 (Ph Eur) con un tapón de bromobutilo y con precinto estándar azul de tipo «flip-off».

Tamaño del envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cada vial debe reconstituirse en 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %. La reconstitución debe realizarse inmediatamente previo al uso (no diluir más). Debe administrarse por vía intravenosa por inyección intravenosa en bolo por un intervalo de 5 minutos.

Después de reconstituir en 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % contendrá 1.000 unidades la de glucarpidasa. Se debe usar una jeringa adecuada para extraer pequeños volúmenes para extraer la solución de los viales. Puede que no siempre sea posible extraer 1 ml completo del vial, pero extraer al menos 0,90 ml del vial proporcionará una cantidad adecuada de glucarpidasa para su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Serb SAS
40 Avenue George V
75008 París
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1586/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 Enero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y> FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección de (de los) fabricante(s) responsables de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, UK (Irlanda del Norte)

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Para seguir caracterizando la eficacia y la seguridad de glucarpidasa indicada para reducir la concentración plasmática tóxica de metotrexato en adultos y niños (a partir de 28 días de edad y mayores) con eliminación retardada de metotrexato o con riesgo de toxicidad por metotrexato, el titular de la autorización de comercialización deberá realizar y presentar los resultados de un estudio de un registro de pacientes con glucarpidasa que se realizará en pacientes con eliminación alterada de metotrexato según un protocolo acordado.</p>	<p>Las actualizaciones anuales deben presentarse en el momento de la reevaluación anual.</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Voraxaze 1.000 unidades polvo para solución inyectable
Glucarpidasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1.000 unidades de glucarpidasa producidas en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: lactosa, trometamol y acetato de zinc dihidratado

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa
Reconstituir con una solución inyectable de 1 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml inmediatamente previo a su uso (no diluir más)

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1586/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

<Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.>

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS
Vial**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Voraxaze 1.000 unidades polvo para inyectable.
Glucarpidasa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Después de la reconstitución: 1.000 unidades en 1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Voraxaze 1.000 unidades polvo para solución inyectable *glucarpidasa*

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.>

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico. incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Voraxaze y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber usted o su niño antes de empezar a recibir Voraxaze
3. Cómo tomar Voraxaze
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Voraxaze
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Voraxaze y para qué se utiliza

El principio activo en este medicamento es glucarpidasa, una enzima que descompone el medicamento metotrexato para tratar el cáncer.

Voraxaze está indicado en adultos y niños mayores de 28 días, si se les está administrando metotrexato para tratamiento contra el cáncer, pero su cuerpo no es capaz de eliminar el metotrexato lo suficientemente rápido y están en riesgo de efectos secundarios graves. El medicamento descompone el metotrexato en la sangre, reduciendo los niveles de metotrexato y así ayuda a controlar los efectos secundarios, evitando que empeoren. El medicamento actúa muy rápidamente y puede reducir la cantidad de metotrexato en la sangre más del 90 % en 15 minutos. El medicamento no penetra en las células, por lo que no evita que el metotrexato que ya ha entrado en las células cancerosas actúe para tratar el cáncer.

2. Qué necesita saber antes de recibir Voraxaze

No tome Voraxaze

- si es alérgico a la glucarpidasa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de recibir Voraxaze.

Recibirá este medicamento en cuanto su médico decida que lo necesita para prevenir graves efectos secundarios del metotrexato.

Este medicamento no puede por sí solo prevenir o detener todos los efectos secundarios de altas dosis de metotrexato, y también se le administrarán otros tratamientos y cuidado de soporte según sea necesario.

Es importante que su doctor sepa cuánto metotrexato hay en su sangre y cómo funcionan sus riñones. Se le realizarán pruebas para comprobarlo antes y después del tratamiento con este medicamento.

Niños y adolescentes

Este medicamento puede administrarse a niños mayores de 28 días. La seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 28 días no se ha determinado.

Otros medicamentos y Voraxaze

Este medicamento puede afectar a la cantidad de ácido fólico en su cuerpo, otro producto que su médico puede administrarle para reducir la toxicidad del metotrexato. Como precaución, su médico ajustará el horario de su ácido fólico y sus dosis de Voraxaze para asegurar que pasen al menos 2 horas entre la aplicación de los dos medicamentos. Su médico reiniciará la administración del ácido fólico no menos de 2 horas después de la administración de glucarpidasa.

No se ha reportado ninguna otra interacción entre este y otros medicamentos durante los estudios clínicos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico.

Ya que este medicamento solamente es usado en personas que ya hayan recibido metotrexato, el cual se sabe que causa efectos perjudiciales al bebé en desarrollo, no se han realizado estudios para determinar si este medicamento por sí solo puede causar efectos dañinos a un feto en desarrollo durante el embarazo o si es excretado en la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo tomar Voraxaze

Este medicamento se administra por inyección intravenosa durante un intervalo de 5 minutos. Su médico determinará la dosis adecuada para usted, basándose en su peso. La dosis recomendada es 50 unidades por kilogramo de peso corporal.

Debido a que el medicamento se administra bajo supervisión médica, es poco probable que se le administrará demasiado. Si usted considera que se le ha administrado más de lo que se debería, consulte a su médico o enfermero.

Será monitorizado para detectar cambios en la cantidad de metotrexato en su sangre después del tratamiento con este medicamento.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o al personal médico inmediatamente si experimenta alguna de las siguientes:

- inflamación de la garganta, opresión en el pecho, dificultad para respirar
- inflamación en las manos, pies, rostro, labios o boca
- erupción, con o sin enrojecimiento o inflamación del rostro
- temblores o escalofríos sin fiebre

Si experimenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente, podría estar sufriendo una reacción alérgica grave y podría necesitar atención médica inmediata. Estos efectos adversos (reacciones alérgicas) son muy raras, y si ocurren, normalmente ocurren en el día del tratamiento.

Debe informar a su médico o al personal médico tan pronto como sea posible si experimenta alguno de las siguientes reacciones adversas, las cuales también son raras, pero han sido notificadas durante el tratamiento con este medicamento:

- fiebre
- dolor de cabeza
- sensación de hormigueo o pinchazo en la piel (“sensación de alfileres o agujas”)
- sensación de ardor en la piel

Si experimenta algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o al personal médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente (ver detalles más abajo). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Voraxaze

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Se le administrará este medicamento bajo supervisión médica. Conservar en nevera (entre 2° C y 8° C). No congelar.

Fecha de caducidad: Este medicamento no se utilizará después de la fecha de caducidad que aparece en el vial o el embalaje exterior. El farmacéutico comprobará esto antes de dispensarlo.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Voraxaze

El principio activo es glucarpidasa.

Los demás componentes son lactosa, trometamol, y acetato de zinc dihidratado.

Aspecto del producto y contenido del envase

Cada envase contiene un vial con un polvo liofilizado de color blanco o blanquecino, que se reconstituye con 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % (no incluida).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 París
Francia

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, UK (Irlanda del Norte)

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Cada vial de Voraxaze debe reconstituirse en 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 %.

La reconstitución debe realizarse inmediatamente previo al uso (no diluir más). Debe administrarse por vía intravenosa por inyección intravenosa en bolo por un intervalo de 5 minutos.

Después de reconstituir en 1 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % contendrá 1.000 unidades de glucarpidasa. Se debe utilizar una jeringa adecuada para extraer pequeños volúmenes para extraer la solución de los viales. Puede que no siempre sea posible extraer 1 ml completo del vial, pero extraer al menos 0,90 ml del vial proporcionará una cantidad adecuada de glucarpidasa para su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.