

Estimado/a Dr/a.

Tenemos el placer de comunicarle que **Voraxaze**[®] (**glucarpidasa**), 1 vial de 1000 unidades solución inyectables, se encuentra desde el mes de octubre disponible en España con reembolso a través del Sistema Nacional de Salud (CN 758029).

A continuación, le resumimos la indicación y características de Voraxaze[®] (glucarpidasa):

(La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/voraxaze-epar-medicine-overview_en.pdf Voraxaze; INN-glucarpidase (europa.eu))

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

La nefrotoxicidad inducida por altas dosis de metotrexato es una **emergencia médica**.

Voraxaze[®] (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.

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.

MTXPK es una herramienta que puede ayudar a identificar rápidamente el retraso en la eliminación de MTX.

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 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. Se recomienda que no se administre ácido fólico dentro de las 2 horas antes o después de la administración de glucarpidasa para minimizar cualquier posible interacción. El ácido fólico continuará siendo necesario no menos de 2 horas después de la administración de glucarpidasa para reponer la fuente intracelular del folato biológicamente activo.

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.

- Glucarpidasa disminuye rápidamente los niveles de MTX plasmático proporcionando un rescate no invasivo de la toxicidad por altas dosis de MTX en pacientes con disfunción renal.
- La rápida reducción de niveles de MTX con glucarpidasa puede:
 - Ayudar a prevenir efectos de la toxicidad peligrosos para la vida e, incluso, la muerte
 - Facilitar la recuperación renal
 - Disminuir largas estancias en el hospital y/o en la UCI

Resumen del perfil de seguridad de Voraxaze®: Las reacciones adversas relacionadas más frecuentes fueron ardor (< 1 %), cefaleas (< 1 %), parestesia (2 %), enrojecimiento (2 %), sensación de calor (< 1 %).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Para notificación a farmacovigilancia: medinfo.voraxaze@serb.eu

Teléfono: 900 958 745

SERB

40 Avenue George V 75008 Paris, France

Tel.: 01 73 03 20 00

No dude en ponerse en contacto con nuestro Departamento Médico si tiene cualquier comentario o consulta.

Atentamente,

Inma Contreras

Medical Science Liaison, Spain

inma.contreras@serb.com

630361381

Responsable Departamento Médico Serb España

Referencias:

- Ficha técnica de Voraxaze® disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211586001/FT_1211586001.html
- Summary of Product Characteristics Voraxaze(R) disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voraxaze-0>
- Taylor ZL, Mizuno T, Punt NC, Baskaran B, Navarro Sainz A, Shuman W, et al. MTXPK.org: A Clinical Decision Support Tool Evaluating High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics to Inform Post-Infusion Care and Use of Glucarpidase. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Sep;108(3):635-643. doi: 10.1002/cpt.1957.
- Widemann BC, Balis FM, Kim A, Boron M, Jayaprakash N, Shalabi A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 1;28(25):3979-86. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4540.
- Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018 Jan;23(1):52-61. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0243.
- Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016 Dec;21(12):1471-1482. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
- Demiralp B, Koenig L, Kala J, Feng C, Hamlett EG, Steele-Adjognon M, Ward S. Length of stay, mortality, and readmissions among Medicare cancer patients treated with glucarpidase and conventional care: a retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2019 Feb 7;11:129-144. doi: 10.2147/CEOR.S188786.
- Christensen AM, Pauley JL, Molinelli AR, Panetta JC, Ward DA, Stewart CF, Hoffman JM, Howard SC, Pui CH, Pappo AS, Relling MV, Crews KR. Resumption of high-dose methotrexate after acute kidney injury and glucarpidase use in pediatric oncology patients. *Cancer.* 2012 Sep 1;118(17):4321-30. doi: 10.1002/cncr.27378.

▼ 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	≤1g/m ²	1-8 g/m ²	1-8 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-metilpterico (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 µmol/l dentro de 48 horas de la administración de glucarpidasa. En estudios clínicos, se han observado concentraciones de DAMPA sobre 1 µmol/l después de 3 días en una pequeña minoría (≤ 3 %) de los pacientes. Ante la ausencia de un ensayo HPLC más específico, se recomienda que la dosis de ácido folínico 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 folínico o monitorizar el repunte. En estudios clínicos, ~9 % de los pacientes con un valor de referencia de concentración de MTX ≥ 50 µmol/l tenían niveles de DAMPA que seguían sobre 1 µmol/l después de 4 días. Se debe continuar con una monitorización rutinario 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 fólico, lo que puede reducir el efecto del rescate con ácido fólico 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
Sistema corporal	Frecuencia	Reacciones adversas
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 tejidosubcutáneo	Rara	Prurito, erupción
	Muy rara	Erupción medicamentosa, reacción cutánea
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Cristaluria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuente	Sensación de calor
	Rara	Pirexia, fenómeno de rebote
	Muy rara	Reacciones en el sitio de la perfusión

*Cristaluria es el termino 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 inmunoadsorción 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 las 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

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_{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 (CL_{cr} < 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 glucarpidasa.


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 FARMACÉUTICOS

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. Período de validez Viales sin abrir: 4 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 y otras manipulaciones 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:04/08/2022 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN** CON RECETA MÉDICA. USO HOSPITALARIO. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** VORAXAZE 1.000 UNIDADES POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE, 1 vial CN 758029.4 PVP IVA 21.721,35€. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Mayo de 2023