

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Voraxaze 1 000 unités poudre pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %, chaque flacon contient une quantité nominale de 1 000 unités de glucarpidase*.

*Produit dans les cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre blanche à blanc cassé pour solution injectable.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Voraxaze est indiqué pour réduire la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

4.2 Posologie et mode d'administration

La glucarpidase doit être utilisée sous surveillance médicale.

Afin de tenir compte de toutes les doses et durées de perfusion de méthotrexate (MTX) qui pourraient être administrées à un patient, il est recommandé d'utiliser les éventuels protocoles ou recommandations thérapeutiques locaux pour déterminer quand la glucarpidase doit être administrée.

Les recommandations relatives à l'utilisation de la glucarpidase sont envisagées lorsque les taux plasmatiques de MTX sont supérieurs à 2 écarts-types de la courbe d'excrétion moyenne attendue du MTX. De plus, l'administration de la glucarpidase doit, de préférence, avoir lieu dans les 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX haute dose, car les toxicités mettant le pronostic vital en jeu peuvent ne pas être évitées au-delà de ce délai. Les données cliniques montrent toutefois que la glucarpidase continue d'être efficace au-delà de cette fenêtre temporelle.

Les recommandations relatives à l'utilisation de la glucarpidase sont détaillées ci-dessous :

Dose de MTX :	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Durée de la perfusion :	36 à 42 heures	24 heures	≤ 6 heures
Heures suivant le début de la perfusion de MTX	Concentration plasmatique seuil de MTX (μM)		
24 heures	-	-*	≥ 50
36 heures	-	≥ 30	≥ 30

42 heures	-	≥ 10	≥ 10
48 heures	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*instaurer les soins de support en cas de valeur $\geq 120 \mu\text{M}$.

Pour les patients recevant le MTX par perfusion courte, l'administration de la glucarpidase peut être envisagée de la façon suivante :

Dose de MTX :	3-3,5 g/m²	5 g/m²
Heures suivant le début de la perfusion de MTX	Concentration plasmatique seuil de MTX (μM)	
24 heures	≥ 20	-
36 heures	-	≥ 10
48 heures	≥ 5	≥ 6

Posologie

La dose recommandée est une dose unique de 50 unités par kilogramme (kg) sous forme de bolus intraveineux pendant 5 minutes.

Une fois le diagnostic d'élimination retardée du méthotrexate (MTX) ou de risque de toxicité du méthotrexate établi, la glucarpidase doit être administrée sans tarder ; chez les patients présentant une élimination retardée du MTX, la fenêtre temporelle optimale d'administration est de 48 à 60 heures à partir du début de la perfusion de MTX haute dose. L'acide folinique, également appelé leucovorine, est un substrat compétitif de la glucarpidase susceptible de se lier aux sites de liaison du MTX (voir également la rubrique 4.5). Il est donc conseillé de ne pas administrer l'acide folinique dans les 2 heures précédant ou suivant l'administration de la glucarpidase afin de minimiser le risque d'une éventuelle interaction.

En revanche, le MTX intracellulaire continuera d'inhiber la réduction du folate sous sa forme active après l'administration de la glucarpidase. L'acide folinique devra donc être administré au plus tôt 2 heures après l'administration de la glucarpidase afin de reconstituer la source intracellulaire de folate biologiquement active (voir également la rubrique 4.4).

Populations spécifiques

Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude des propriétés pharmacocinétiques de la glucarpidase en l'absence de MTX chez 4 patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ ml/min}$) a montré que les paramètres pharmacocinétiques moyens étaient semblables à ceux observés chez les sujets sains.

Aucun ajustement posologique de la glucarpidase n'est par conséquent recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la population pédiatrique. Voir rubrique 4.4.

Mode d'administration

Reconstituer chaque flacon de Voraxaze 1 000 unités avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. La reconstitution devra se faire immédiatement avant l'utilisation (ne pas diluer davantage). L'administration se fera par bolus intraveineux pendant 5 minutes.

Après reconstitution avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %, 1 ml contiendra donc 1 000 unités de glucarpidase.

Une seringue adaptée au prélèvement de faibles volumes devra être utilisée pour prélever la solution des flacons. Il peut ne pas toujours être possible de prélever en totalité 1 ml du flacon, mais le prélèvement d'au moins 0,90 ml fournira une quantité adéquate de glucarpidase pour l'administration. Rincer la tubulure intraveineuse avant et après l'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Population pédiatrique

Aucune évaluation formelle de l'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques de la glucarpidase n'a été réalisée.

Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 28 jours.

Il est important de mesurer les concentrations plasmatiques de référence de MTX et la fonction rénale, et de continuer à les surveiller pendant tout le traitement par MTX haute dose, tel que cela est décrit ci-dessous.

Une chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) est recommandée pour mesurer les concentrations de MTX après l'administration de la glucarpidase. Les immuno-essais actuels ne sont pas fiables pour les échantillons prélevés après l'administration de glucarpidase en raison de l'acide 4-amino-4-déoxy-N10 méthylptéroïque (DAMPA), un métabolite inactif du MTX qui se forme après l'administration de glucarpidase et qui interfère avec la mesure de la concentration de MTX. Cette interférence entraîne une surestimation de la concentration de MTX. L'effet de l'interférence du DAMPA s'atténuera dans le temps, au fur et à mesure de son élimination.

Les concentrations de DAMPA chez les patients traités par glucarpidase ont chuté au cours d'une demi-vie moyenne de 8,6 heures. Chez la majorité des patients, les concentrations de DAMPA sont passées en dessous de 1 µmol/l dans les 48 heures qui ont suivi l'administration de la glucarpidase. Dans les études cliniques, des concentrations de DAMPA supérieures à 1 µmol/l ont été observées au-delà de 3 jours chez une petite minorité (≤ 3 %) de patients.

En l'absence de dosage de CLHP plus spécifique, il est recommandé que la dose d'acide folinique utilisée sur une période de 48 heures après la glucarpidase soit basée sur la concentration de MTX dans un échantillon prélevé avant l'administration de la glucarpidase. Dans les 48 heures suivant l'administration de la glucarpidase, les concentrations de MTX déterminées par immuno-essai peuvent ne pas être suffisamment fiables pour surveiller le rebond. Des données de confirmation par CLHP doivent donc être envisagées.

Les résultats de l'immuno-essai seront fiables chez la majorité des patients à partir de 48 heures après l'administration de la glucarpidase et pourront être utilisés pour ajuster la dose d'acide folinique ou surveiller un éventuel rebond. Dans les études cliniques, environ 9 % des patients avec une concentration de MTX de référence ≥ 50 µmol/l présentaient des niveaux de DAMPA qui persistaient au-dessus de 1 µmol/l au-delà de 4 jours.

La surveillance de routine des concentrations plasmatiques de MTX devra se poursuivre conformément aux recommandations thérapeutiques locales.

La glucarpidase ne restaure pas une altération ou une insuffisance rénale préexistante qui se produit suite à l'administration du MTX, mais élimine plutôt le MTX afin de réduire le risque de toxicité rénale supplémentaire. De ce fait, d'autres soins de support, tels qu'une hydratation et une

alcalinisation de l'urine, doivent être instaurés dès le début de l'administration du MTX et poursuivis conformément aux recommandations thérapeutiques locales.

Des réactions d'hypersensibilité de type allergies sont possibles après l'administration de la glucarpidase, voir rubrique 4.8.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La glucarpidase peut réduire la concentration d'acide folinique, ce qui peut atténuer le sauvetage folinique, sauf si elle est dosée tel que cela est recommandé (voir rubrique 4.2).

La glucarpidase peut aussi réduire les concentrations d'autres analogues du folate ou inhibiteurs métaboliques des analogues du folate.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la glucarpidase chez la femme enceinte. La glucarpidase est administrée en association avec le MTX, qui est contre-indiqué en cas de grossesse. Comme l'utilisation du MTX, agent génotoxique et tératogène, est une condition préalable à l'utilisation de la glucarpidase, on estime que le médicament ne présente pas de risque supplémentaire pour les patientes qui reçoivent déjà du MTX. Aucune étude de la glucarpidase sur la reproduction n'a été réalisée chez l'animal. On ne sait pas si la glucarpidase a des effets néfastes pendant la grossesse et/ou sur le fœtus/nouveau-né ni si elle peut avoir un impact sur la fertilité. La glucarpidase ne devra être administrée à une femme enceinte que s'il a été clairement établi que cela était nécessaire.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage de la glucarpidase/des métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise quant à l'arrêt de l'allaitement ou l'interruption/abstention du traitement par glucarpidase en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas ou peu de données sur l'impact de la glucarpidase sur la fertilité humaine. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. On ne sait pas si la glucarpidase a un impact sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La glucarpidase n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables connexes les plus fréquents sont les suivants : sensation de brûlure (< 1 %), maux de tête (< 1 %), paresthésie (2 %), rougeur du visage (2 %), sensation de chaleur (< 1 %).

Tableau résumant les effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés provenant de la combinaison des données regroupées des études cliniques (489 patients) et des effets indésirables rapportés au cours de la période post-commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$,

<1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, <1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000), très rare (<1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés avec la glucarpidase

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité
	Très rare	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Sensation de brûlure, maux de tête, paresthésie
	Rare	Hypoesthésie, somnolence, tremblements
Affections cardiaques	Très rare	Tachycardie
Affections vasculaires	Peu fréquent	Rougeur du visage
	Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Épanchement pleural, resserrement de la gorge
Affections gastro-intestinales	Rare	Douleur abdominale supérieure, diarrhée, nausées, vomissements
Affections de la peau et des tissus sous-cutané	Rare	Prurit, éruption cutanée
	Très rare	Toxidermie, réaction cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Cristallurie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Sensation de chaleur
	Rare	Pyrexie, effet de rebond
	Très rare	Réaction au site de perfusion

*Cristallurie est le terme privilégié ; l'effet indésirable se rapporte à une cristallurie associée au DAMPA

Description d'effets indésirables sélectionnés

Comme avec tout produit protéique intraveineux, des réactions associées à la perfusion ou des réactions d'hypersensibilité sont possibles.

Il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'anaphylaxie et de réaction allergique aiguë chez les patients. Une assistance médicale doit être disponible immédiatement lors de l'administration de la glucarpidase.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une immunogénicité potentielle. Une évaluation des anticorps anti-glucarpidase a été effectuée chez 205 patients ayant reçu une dose (n = 176), 2 doses (n = 27), ou 3 doses (n = 2) de glucarpidase. Quarante-trois (21 %) de ces 205 patients ont présenté des anticorps anti-glucarpidase après l'administration, parmi lesquels 32 avaient reçu 1 dose et 11 avaient reçu 2 ou 3 doses de glucarpidase. Les titres d'anticorps ont été déterminés par un essai d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) relais pour les anticorps anti-glucarpidase. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 22 des 43 patients qui ont été testés positifs pour les anticorps de liaison anti-glucarpidase.

Population pédiatrique

L'incidence des effets indésirables associés à la glucarpidase n'était pas différente entre les patients pédiatriques et les patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le profil de sécurité des neuf patients qui ont reçu les doses les plus élevées de Voraxaze lors des études cliniques (fourchette de dose unique de 90,9 à 188,7 U/kg et/ou fourchette de doses cumulées de 150,0 à 201,8 U/kg) était similaire à celui des autres patients.

En cas de surdosage, il est recommandé d'arrêter l'administration de glucarpidase, de surveiller les patients et de prodiguer les soins de support appropriés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents détoxifiants dans un traitement antinéoplasique, Code ATC : V03AF09.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La glucarpidase est une enzyme bactérienne recombinante qui hydrolyse le résidu glutamate carboxyl-terminal de l'acide folique et des molécules structurellement apparentées comme le MTX. La glucarpidase transforme le MTX en ses métabolites inactifs, le DAMPA et le glutamate. Comme le DAMPA et le glutamate sont métabolisés par le foie, la glucarpidase offre une voie alternative à l'élimination du MTX chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal lors d'un traitement par MTX haute dose.

Du fait de sa grande taille moléculaire, la glucarpidase ne traverse pas la membrane cellulaire et, par conséquent, ne contrecarre pas les effets antinéoplasiques intracellulaires du MTX haute dose.

Efficacité clinique

L'efficacité de la glucarpidase a été évaluée dans quatre études ouvertes, multicentriques, en usage compassionnel, à bras unique, sur des patients présentant une élimination retardée du MTX due à un dysfonctionnement rénal. Le critère d'évaluation principal des études cliniques était une réduction cliniquement importante (RCI) de la concentration de MTX et reposait sur les données centralisées relatives au MTX obtenues par CLHP. On a estimé qu'un patient avait obtenu une RCI si toutes les concentrations plasmatiques de MTX mesurées par CLHP et centralisées après la première dose de glucarpidase étaient ≤ 1 $\mu\text{mol/l}$.

Dans l'étude 001, 44 patients, hommes et femmes, ont été inclus dans la population d'analyse de la sécurité (âge médian : 53 ans ; de 10 à 78 ans) et ont reçu une dose médiane de 50 U/kg (de 9,80 à 58,14 U/kg). Sur les 28 patients pour qui des données centralisées de CLHP ont été obtenues, 85,7 % (IC à 95 % : 68,5 % à 94,3 %) sont parvenus à une RCI.

Dans l'étude 002, 214 patients, hommes et femmes, ont été inclus dans la population d'analyse de la sécurité (âge médian : 17 ans ; de 0 à 82 ans) et ont reçu une dose médiane de 49,23 U/kg (de 10,87 à 63,73 U/kg). Sur les 84 patients pour qui des données centralisées de CLHP ont été obtenues, 54,8 % (IC à 95 % : 44,2 % à 65,0 %) sont parvenus à une RCI.

Dans l'étude 003, 69 patients, hommes et femmes, ont été inclus dans la population d'analyse de la sécurité (âge médian : 15 ans ; de 0 à 71 ans) et ont reçu une dose médiane de 50 U/kg (de 16,64 à 100 U/kg). Sur les 30 patients pour qui des données centralisées de CLHP ont été obtenues, 66,7 % (IC à 95 % : 48,8 % à 80,8 %) sont parvenus à une RCI.

Dans l'étude 006, 149 patients, hommes et femmes, ont été inclus dans la population d'analyse de la sécurité (âge médian : 18 ans ; de 10 à 78 ans) et ont reçu une dose médiane de 48,73 U/kg (de 17,86 à 98,04 U/kg). Sur les 27 patients pour qui des données centralisées de CLHP ont été obtenues, 51,9 % (IC à 95 % : 34,0 % à 69,3 %) sont parvenus à une RCI.

Au total, 169 patients ont été inclus dans la population groupée de mesure des concentrations centralisées de MTX par CLHP (population MTX-CLHP) et ont reçu une dose initiale médiane de 50 unités/kg (de 11 à 60 unités/kg). Une RCI a été obtenue par 61,5 % (IC à 95 % : 54,0 % à 68,5 %) de ces patients qui l'ont maintenue jusqu'à 8 jours. Une réduction médiane de > 98 % de la concentration de MTX s'est produite dans les 15 minutes qui ont suivi l'administration de la glucarpidase.

Un rebond (défini comme une augmentation de la concentration de MTX d'au moins 1 µmol/l et d'au moins deux fois le nadir post-glucarpidase) s'est produit chez 19,4 % des patients de la population MTX-CLHP. Environ la moitié des patients ayant présenté un rebond a également présenté une augmentation absolue maximale de la concentration de MTX entre 1 et 2 µmol/l, et seulement 1 patient a présenté une augmentation > 10 µmol/l (ce patient présentait une concentration pré-glucarpidase de MTX de 165,86 µmol/l et a reçu une dose de glucarpidase de 10,53 U/kg). Sur les 4 patients ayant présenté un rebond après la première dose de glucarpidase et ayant reçu une deuxième dose de glucarpidase, une réduction médiane de 84 % de la concentration de MTX a été observée, et 2 d'entre eux sont parvenus à une RCI.

Sur les 410 patients de la population groupée évaluable sur le plan rénal (patients qui ont fait l'objet d'au moins une évaluation de la fonction rénale post-glucarpidase) qui ont présenté une toxicité de grade ≥ 2 selon les critères communs de toxicité relatif à la créatinine sérique (CrS) lors des mesures de référence pré-glucarpidase, 262 (63,9 %) sont repassés au grade 0 ou 1. Dans la population évaluable sur le plan rénal, la concentration moyenne de CrS a été multipliée par 3,5 entre la valeur de référence pré-MTX et la valeur de référence pré-glucarpidase (de 0,79 mg/dl à 2,79 mg/dl). Après l'administration de la glucarpidase, la CrS a continué d'augmenter (augmentation moyenne de 0,24 mg/dl sur trois jours) puis a commencé à baisser. La valeur moyenne de CrS au jour 22 était de 1,27 mg/dl. Pour les 258 patients chez qui il a été possible de calculer le nombre de jours jusqu'au retour à la normale, le délai médian de retour à la normale a été de 12,5 jours (de 1 à 213 jours).

Population pédiatrique

La base de données groupée de sécurité clinique relative à la glucarpidase inclut des données sur 232 patients âgés de 17 ans maximum. Au sein de la population MTX-CLHP, 0 % (0/1) des patients âgés de ≥ 28 jours à < 2 ans (sous-groupe des nourrissons), 31,3 % (5/16) des patients âgés de ≥ 2 à < 12 ans (sous-groupe des enfants) et 49,1 %, (27/55) des patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans sont parvenus à une RCI. Une réduction médiane de ≥ 95 % de la concentration de MTX s'est produite dans les 15 minutes qui ont suivi l'administration de la glucarpidase chez tous les sous-groupes pédiatriques.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie et pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la glucarpidase en l'absence de MTX ont été étudiées chez 8 sujets sains après l'administration de 50 unités/kg de glucarpidase par injection intraveineuse pendant 5 minutes. Les niveaux d'activité sérique de la glucarpidase ont été mesurés par un dosage enzymatique et les concentrations sériques totales de glucarpidase ont été mesurées par un essai d'immuno-absorption enzymatique (ELISA). La concentration sérique maximale (C_{max}) moyenne était de 3,3 µg/ml et l'aire sous la courbe (AUC_{0-INF}) moyenne était de 23,3 µg h/ml. Les paramètres pharmacocinétiques dérivés des concentrations sériques totales de glucarpidase étaient similaires à ceux générés par les niveaux d'activité sérique de la glucarpidase, à l'exception de la demi-vie d'élimination tel que cela est décrit ci-dessous.

Aucune accumulation cliniquement pertinente de glucarpidase après une injection répétée dans un cycle de MTX n'a été observée.

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_d) était de 3,55 l.

Biotransformation

Le produit est une enzyme et donc une protéine. Le métabolisme de ces produits implique la dégradation en petits peptides et acides aminés individuels et, par conséquent, les voies métaboliques sont en général comprises. Les études de biotransformation classiques ne sont donc pas nécessaires et n'ont pas été réalisées.

La capacité du principal métabolite produit par l'action de la glucarpidase sur le MTX (DAMPA) à induire ou inhiber le CYP450 qui métabolise les isoenzymes a été étudiée *in vitro* ; une possible induction enzymatique avec le CYP1A2 et le CYP2C9 a été révélée. Une induction modeste est attendue uniquement chez une minorité de patients qui présentent l'exposition la plus élevée au DAMPA.

Élimination

Les niveaux d'activité sérique de la glucarpidase ont baissé avec une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne de 5,6 heures et la concentration sérique totale de glucarpidase a baissé avec une $t_{1/2}$ moyenne de 9 heures. La clairance (CL) systémique moyenne était de 7,5 ml/min.

Populations spécifiques

Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude des propriétés pharmacocinétiques de la glucarpidase en l'absence de MTX chez 4 patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($CL_{cr} < 30$ ml/min) a montré que les paramètres pharmacocinétiques moyens étaient semblables à ceux observés chez les sujets sains.

Aucun ajustement posologique de la glucarpidase n'est par conséquent recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Aucune évaluation formelle de l'effet de l'âge sur les propriétés pharmacocinétiques de la glucarpidase n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

En général, dans les études non cliniques, les effets ont été observés à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Le potentiel cancérigène, génotoxique et de toxicité pour la reproduction de la glucarpidase n'a pas été étudié.

Une baisse des plaquettes a été rapportée lors d'une étude de 14 jours chez le chien et des doses équivalentes à celles administrées par voie intraveineuse chez l'homme de 278 et 1 389 unités/kg ont été associées à une toxicité accrue sévère en lien avec la dose qui a eu pour conséquence des décès ou une euthanasie prématurée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Trométamol
Acétate de zinc dihydraté

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments (voir la rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 4 ans

La stabilité chimique et physique effective après la reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, Voraxaze doit être utilisé immédiatement après la reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type 1 de 3 ml (Ph. Eur.) avec bouchon en bromobutyle et capsule amovible bleue standard.

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Chaque flacon doit être reconstitué avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. La reconstitution doit se faire immédiatement avant l'utilisation (ne pas diluer davantage).

L'administration se fera par bolus intraveineux pendant 5 minutes.

Après reconstitution avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %, chaque 1 ml contiendra 1 000 unités de glucarpidase. Une seringue adaptée au prélèvement de faibles volumes doit être utilisée pour prélever la solution dans les flacons. Il peut ne pas toujours être possible de prélever en totalité 1 ml du flacon, mais le prélèvement d'au moins 0,90 ml fournira une quantité adéquate de glucarpidase pour l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1586/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**

- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION CONCERNANT
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES
CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Kaneka Eurogentec S.A
Liege Science Park
Rue du Bois Saint Jean 14
4102 Seraing
Belgique

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Royaume-Uni (Irlande du Nord)

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Afin de caractériser davantage l'efficacité et la sécurité de la glucarpidase indiquée pour réduire la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener et soumettre les résultats d'une étude provenant d'un registre de patients traités par glucarpidase et menée sur des patients présentant une altération de la clairance du méthotrexate selon un protocole convenu.	Les mises à jour annuelles doivent être soumises au moment de la réévaluation annuelle.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Voraxaze 1 000 unités poudre pour solution injectable
Glucarpidase

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 000 unités de glucarpidase produites dans les cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose, trométamol et acétate de zinc dihydraté

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour injection
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse
Reconstituer avec 1 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml immédiatement avant l'utilisation (ne pas diluer davantage)

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1586/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

< Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.>

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRE 2D

< code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIREs**

Flacon

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voraxaze 1 000 unités poudre pour injection
Glucarpidase
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

après reconstitution : 1 000 unités dans 1 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Informations du patient

Voraxaze 1 000 unités poudre pour solution injectable glucarpidase

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Voraxaze et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Voraxaze
3. Comment prendre Voraxaze
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Voraxaze
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Voraxaze et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de ce médicament est la glucarpidase, une enzyme qui dégrade le méthotrexate, un médicament utilisé dans le traitement du cancer.

Voraxaze est utilisé chez les adultes et les enfants de plus de 28 jours qui reçoivent du méthotrexate afin de traiter un cancer mais dont l'organisme n'est pas en mesure d'éliminer le méthotrexate assez rapidement et qui sont donc à risque de présenter des effets indésirables sévères. Ce médicament dégrade le méthotrexate dans la circulation sanguine, réduit les taux de méthotrexate et aide donc à contrôler les effets indésirables et à stopper leur aggravation. Il agit très rapidement et peut réduire la quantité de méthotrexate dans la circulation sanguine de plus de 90 % en 15 minutes. Le médicament ne pénètre pas dans les cellules et n'empêche donc pas le méthotrexate qui a déjà pénétré dans les cellules cancéreuses d'agir et de traiter le cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Voraxaze

Ne prenez jamais Voraxaze

- si vous êtes allergique à la glucarpidase ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Voraxaze.

Vous recevrez ce médicament dès que possible après que votre médecin aura décidé que vous en avez besoin, pour éviter des effets indésirables graves du méthotrexate.

Ce médicament seul ne peut ni empêcher ni arrêter tous les effets indésirables du méthotrexate haute dose et vous recevrez aussi d'autres traitements et soins de support si nécessaires.

Il est important que votre médecin connaisse la quantité de méthotrexate présente dans votre sang et dans quelle mesure vos reins fonctionnent bien. Vous effectuerez des tests pour vérifier cela avant et après le traitement par ce médicament.

Enfants et adolescents

Ce médicament peut être administré aux enfants dès 28 jours. La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 28 jours n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Voraxaze

Ce médicament peut avoir un effet sur la quantité d'acide folinique présente dans votre organisme ; il s'agit d'un autre médicament que votre médecin vous a éventuellement prescrit pour réduire la toxicité du méthotrexate. Par précaution, votre médecin ajustera le moment de l'administration de l'acide folinique et des doses de Voraxaze afin de s'assurer qu'au moins 2 heures s'écoulent entre les deux médicaments. Votre médecin reprendra l'administration de l'acide folinique au plus tôt 2 heures après l'administration de la glucarpidase.

Aucune autre interaction entre ce médicament et d'autres médicaments n'a été rapportée au cours des études cliniques.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Comme ce médicament n'est utilisé que chez les patients qui ont déjà reçu du méthotrexate, qui est connu pour avoir des effets néfastes sur le développement des bébés, aucune étude n'a été réalisée pour déterminer si ce médicament seul peut avoir des effets néfastes sur le développement d'un bébé pendant la grossesse, ou s'il est excrété dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

3. Comment prendre Voraxaze

Ce médicament est administré par injection intraveineuse (dans une veine) pendant 5 minutes. Votre médecin déterminera la bonne dose pour vous en fonction de votre poids. La dose recommandée est de 50 unités par kilo de poids corporel.

Comme le médicament est administré sous surveillance médicale, il est peu probable que vous en receviez trop. Si vous pensez avoir reçu une dose excessive, parlez-en à votre médecin ou infirmier/ère.

Les changements de la quantité de méthotrexate dans votre sang après le traitement par ce médicament seront surveillés.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou un membre de l'équipe médicale si vous ressentez l'un des effets suivants :

- Gonflement de la gorge, sensation de resserrement de la poitrine, difficulté à respirer
- Gonflement des mains, des pieds, du visage, des lèvres ou de la bouche
- Éruption cutanée avec ou sans rougeur et gonflement du visage
- Tremblements ou frissons sans fièvre

Si vous présentez l'un des symptômes énumérés ci-dessus, il est possible qu'il s'agisse d'une réaction allergique grave et que vous ayez besoin de soins médicaux d'urgence. Ces effets indésirables (réactions allergiques) sont très rares et, s'ils se produisent, cela arrive habituellement le jour du traitement.

Informez dès que possible votre médecin ou un membre de l'équipe médicale si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants qui sont rares mais qui ont été signalés au cours d'un traitement par ce médicament :

- Fièvre
- Maux de tête
- Sensation de fourmillement ou de picotement sur la peau
- Sensation de brûlure sur la peau

Si vous ressentez d'autres effets indésirables non mentionnés dans cette notice, informez votre médecin ou un membre de l'équipe médicale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement (voir les informations ci-dessous). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Voraxaze

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Vous recevrez ce médicament sous surveillance médicale. Il se conserve entre 2 et 8 °C et ne doit pas être mis au congélateur.

Date limite d'utilisation : ce médicament ne devra pas être utilisé après la date de péremption figurant sur le flacon et sur l'emballage extérieur. Le pharmacien vérifiera cette information avant de vous le donner.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Voraxaze

La substance active est la glucarpidase.

Voraxaze contient du lactose, du trométamol et de l'acétate de zinc dihydraté

Comment se présente Voraxaze et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient un flacon de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé qui doit être reconstituée avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % (non incluse).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Nom et adresse du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
France

Nom et adresse du/des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Portadown,
Craigavon,
BT63 5UA, Royaume-Uni (Irlande du Nord)

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Chaque flacon de Voraxaze doit être reconstitué avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. La reconstitution doit se faire immédiatement avant l'utilisation (ne pas diluer davantage).

L'administration se fera par bolus intraveineux pendant 5 minutes.

Après reconstitution avec 1 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %, chaque 1 ml contiendra 1 000 unités de glucarpidase. Une seringue adaptée au prélèvement de faibles volumes doit être utilisée pour prélever la solution dans les flacons. Il peut ne pas toujours être possible de prélever en totalité 1 ml du flacon, mais le prélèvement d'au moins 0,90 ml fournira une quantité adéquate de glucarpidase pour l'administration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES PRESENTEES PAR
L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.