

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Voraxaze 1 000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Nach Rekonstituierung mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung enthält jede Durchstechflasche nominal 1 000 Einheiten Glucarpidase\*.

\*Gewonnen aus in *Escherichia-coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Voraxaze wird angewendet zur Verringerung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat, oder wenn das Risiko einer Methotrexat-Toxizität besteht.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Glucarpidase ist für die Anwendung unter ärztlicher Überwachung bestimmt.

Um alle MTX-Dosen und Infusionsdauern zu berücksichtigen, die bei einem Patienten angewendet werden könnten, wird empfohlen, lokale Behandlungsprotokolle oder Richtlinien anzuwenden, sofern vorhanden, um zu bestimmen, wann Glucarpidase verabreicht werden sollte.

Die Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase kommen infrage, wenn die MTX-Plasmaspiegel höher als 2 Standardabweichungen von der mittleren erwarteten MTX-Ausscheidungskurve sind. Die Anwendung von Glucarpidase sollte außerdem optimalerweise innerhalb von 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion stattfinden, da lebensbedrohliche Toxizitäten nach diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht mehr vermeidbar sind. Klinische Daten zeigen jedoch, dass Glucarpidase auch nach diesem Zeitfenster noch wirksam ist.

Die Empfehlungen für eine Intervention mit Glucarpidase sind nachfolgend detailliert dargestellt:

MTX-Dosis:	≤ 1 g/m <sup>2</sup>	1-8 g/m <sup>2</sup>	8-12 g/m <sup>2</sup>
Infusionsdauer:	Über 36–42 Stunden	Über 24 Stunden	Über ≤ 6 Stunden
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)		
<b>24 Stunden</b>	-	_*	≥ 50
<b>36 Stunden</b>	-	≥ 30	≥ 30
<b>42 Stunden</b>	-	≥ 10	≥ 10
<b>48 Stunden</b>	≥ 5	≥ 5	≥ 5

\*Supportivtherapie beginnen, wenn ≥ 120 µM

Als weitere Richtschnur für Patienten, die MTX-Kurzinfusions-Regimes erhalten, kommt eine Glucarpidase-Gabe wie folgt infrage:

MTX-Dosis:	3-3,5 g/m <sup>2</sup>	5 g/m <sup>2</sup>
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)	
<b>24 Stunden</b>	≥ 20	-
<b>36 Stunden</b>	-	≥ 10
<b>48 Stunden</b>	≥ 5	≥ 6

### Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 50 Einheiten pro Kilogramm (kg) Körpergewicht als intravenöse (i.v.) Bolusinjektion über 5 Minuten.

Sobald die Diagnose einer verzögerten Methotexat (MTX)-Elimination oder des Risikos einer MTX-Toxizität gestellt wurde, sollte Glucarpidase unverzüglich verabreicht werden. Bei Patienten mit verzögerter MTX-Elimination liegt das optimale Zeitfenster für die Anwendung zwischen 48 und 60 Stunden nach Beginn der MTX-Hochdosisinfusion. Folinsäure, auch bekannt als Leucovorin, ist ein kompetitives Substrat der Glucarpidase, das mit MTX um die Bindungsstellen konkurrieren kann (siehe auch Abschnitt 4.5). Es wird daher empfohlen, Folinsäure nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach einer Glucarpidase-Gabe anzuwenden, um potenzielle Wechselwirkungen zu minimieren. Das intrazelluläre MTX hemmt nach der Glucarpidase-Gabe weiterhin die Reduktion von Folat zu seiner aktiven Form, daher wird Folinsäure weiter frühestens 2 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe benötigt, um die intrazelluläre Quelle des biologisch aktiven Folates aufzufüllen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Glucarpidase in Abwesenheit von MTX bei 4 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (ClCr < 30 ml/min) zeigte, dass die mittleren pharmakokinetischen Parameter mit denjenigen bei gesunden Probanden vergleichbar waren.

Aus diesem Grund wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung von Glucarpidase empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung notwendig, siehe Abschnitt 4.4.

### Art der Anwendung

Jede Durchstechflasche mit 1 000 Einheiten Voraxaze ist vor der Anwendung mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung zu rekonstituieren. Die Rekonstitution sollte unmittelbar vor der Anwendung stattfinden (nicht weiter verdünnen). Die Lösung sollte intravenös als Bolusinjektion über 5 Minuten verabreicht werden.

Nach Rekonstitution mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung enthält 1 Milliliter 1 000 Einheiten Glucarpidase.

Zur Entnahme der Lösung aus der Durchstechflasche sollte eine für das Aufziehen kleiner Volumen geeignete Spritze verwendet werden. Es ist nicht immer möglich, die Gesamtmenge von 1 ml aus der Durchstechflasche aufzuziehen, aber die Entnahme von mindestens 0,90 ml aus der Durchstechflasche ergibt eine für die Anwendungszwecke ausreichende Menge Glucarpidase. Vor und nach der Anwendung ist der venöse Zugang zu spülen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurde keine formale Untersuchung zum Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Glucarpidase durchgeführt.

Für Kinder im Alter unter 28 Tagen liegen keine Daten vor.

Es ist wichtig, die Ausgangswerte der MTX-Plasmakonzentrationen und der Nierenfunktion zu messen und diese während der MTX-Hochdosistherapie kontinuierlich zu überwachen, wie nachstehend beschrieben.

Für die Messung der MTX-Konzentrationen nach der Glucarpidase-Gabe wird ein Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC)-Verfahren empfohlen. Die aktuellen Immunassays sind unzuverlässig für nach der Glucarpidase-Gabe entnommene Proben aufgrund der 2,4-Diamino-N10-methylpterinsäure (DAMPA), eines inaktiven Metaboliten von MTX, der nach der Glucarpidase-Gabe gebildet wird und die Messung der MTX-Konzentration beeinflusst. Diese Beeinflussung führt zu einer zu hohen Schätzung der MTX-Konzentration. Die Beeinflussung durch DAMPA geht allmählich zurück, während DAMPA eliminiert wird.

Die DAMPA-Konzentrationen bei mit Glucarpidase behandelten Patienten nahmen mit einer mittleren Halbwertszeit von 8,6 Stunden ab. Bei den meisten Patienten waren die DAMPA-Konzentrationen innerhalb von 48 Stunden nach Anwendung von Glucarpidase auf weniger als 1 µmol/l gesunken. In klinischen Studien wurden nur bei einer geringen Minderheit ( $\leq 3\%$ ) der Patienten nach mehr als 3 Tagen noch DAMPA-Konzentrationen  $> 1$  µmol/l beobachtet.

Mangels eines spezifischeren HPLC-Assays wird empfohlen, dass die Dosis der in einem 48-Stunden-Zeitraum nach Glucarpidase angewendeten Folinsäure auf der MTX-Konzentration von einer vor der Glucarpidase-Gabe entnommenen Probe basieren sollte. Innerhalb von 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe können die durch Immunassay bestimmten MTX-Konzentrationen nicht zuverlässig für eine Rebound-Überwachung verwendet werden; es sollte eine Bestätigung durch HPLC-Daten in Betracht gezogen werden.

Die Immunassay-Ergebnisse von mehr als 48 Stunden nach der Glucarpidase-Gabe sind bei den meisten Patienten zuverlässig und können daher verwendet werden, um die Folinsäure-Dosis anzupassen und die Patienten bezüglich eines Rebounds zu überwachen. In klinischen Studien wiesen  $\sim 9\%$  der Patienten mit einer MTX-Ausgangskonzentration  $\geq 50$  µmol/l DAMPA-Spiegel auf, die nach mehr als 4 Tagen noch über 1 µmol/l lagen.

Die routinemäßige Überwachung der MTX-Plasmakonzentrationen sollte nach den lokalen Richtlinien fortgesetzt werden.

Glucarpidase kann eine vorbestehende Nierenschädigung oder eine Nierenfunktionsstörung, die infolge der MTX-Gabe eintritt, nicht rückgängig machen; es kann jedoch MTX eliminieren, um das Risiko einer anhaltenden Nierentoxizität zu verringern. Zudem sollten weitere unterstützende Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr und Harnalkalisierung zu Beginn der MTX-Anwendung eingeleitet und nach den lokalen Behandlungsrichtlinien fortgeführt werden.

Nach Anwendung von Glucarpidase sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich, siehe Abschnitt 4.8.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Glucarpidase kann die Folsäure-Konzentration reduzieren; dies kann die Wirkung des Folsäure-Rescues vermindern, sofern es nicht wie empfohlen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Glucarpidase kann außerdem die Konzentrationen anderer Folat-Analoga oder Folat-analoger Stoffwechsellinhibitoren reduzieren.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Glucarpidase bei Schwangeren vor. Glucarpidase wird in Kombination mit MTX verabreicht, das in der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Da die Anwendung von MTX, einem genotoxischen und teratogenen Wirkstoff, eine Voraussetzung für die Anwendung von Glucarpidase ist, wird nicht vermutet, dass dieses Arzneimittel für Patientinnen, die bereits MTX erhalten, ein zusätzliches Risiko darstellt. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien zu Glucarpidase durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Glucarpidase schädliche Wirkungen während der Schwangerschaft und/oder auf den Fetus/das Neugeborene ausübt oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Glucarpidase sollte schwangeren Frauen nur verabreicht werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glucarpidase bzw. seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Mutter muss eine Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Therapie mit Glucarpidase abzuberechnen bzw. darauf zu verzichten.

##### Fertilität

Es liegen keine oder nur begrenzte Mengen an Daten zur Auswirkung von Glucarpidase auf die Fertilität beim Menschen vor. Fertilitätsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Glucarpidase die Fertilität beeinträchtigt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Glucarpidase hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten mit Glucarpidase in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen waren ein brennendes Gefühl (< 1 %), Kopfschmerzen (< 1 %), Parästhesien (2 %), Hautrötung (2 %) und Hitzegefühl (< 1 %).

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die bei der Kombination gepoolter Daten aus klinischen Studien beobachtet wurden (489 Patienten), und die gemeldeten Nebenwirkungen während der Zeit nach der Markteinführung. Die Nebenwirkungen sind aufgeführt nach Organsystem und Häufigkeitskategorien, die wie folgt definiert sind: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 Zu Glucarpidase gemeldete Nebenwirkungen**

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Brennendes Gefühl, Kopfschmerzen, Parästhesien
	Selten	Hypästhesie, Somnolenz, Tremor
Herzerkrankungen	Sehr selten	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hautrötung
	Selten	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Pleuraerguss, Engegefühl im Hals
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Oberbauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Pruritus, Ausschlag
	Sehr selten	Arzneimittlexanthem, Hautreaktion
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Kristallurie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Hitzegefühl
	Selten	Fieber, Rebound-Effekt
	Sehr selten	Reaktion an der Infusionsstelle

\*Kristallurie ist die bevorzugte Bezeichnung; die Nebenwirkung bezieht sich auf Kristallurie durch DAMPA

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wie bei allen intravenösen Proteinprodukten sind infusionsbedingte Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.

Es wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich Zeichen und Symptomen einer Anaphylaxie und einer akuten allergischen Reaktion zu überwachen. Medizinische Unterstützung muss stets verfügbar sein, wenn Glucarpidase angewendet wird.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. 205 Patienten, die eine (n = 176), 2 (n = 27), oder 3 (n = 2) Dosen Glucarpidase erhalten hatten, wurden hinsichtlich Anti-Glucarpidase-Antikörpern untersucht. Dreiundvierzig dieser 205 Patienten (21 %) hatten nach der Verabreichung nachweisbare Anti-Glucarpidase-Antikörper; 32 Patienten davon hatten eine Dosis und 11 zwei oder drei Dosen Glucarpidase erhalten. Die Antikörpertiter wurden mithilfe eines „bridging“ ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) für Anti-Glucarpidase-Antikörper bestimmt. Neutralisierende Antikörper wurden bei 22 der 43 Patienten, die positiv auf Anti-Glucarpidase-Antikörper getestet wurden, nachgewiesen.

### Kinder und Jugendliche

Die Inzidenz der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Glucarpidase unterschied sich nicht zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Das Sicherheitsprofil der neun Patienten, die in klinischen Studien die höchsten Dosen von Voraxaze (Einzeldosisbereich 90,9–188,7 E/kg und/oder kumulierter Dosisbereich 150,0–201,8 E/kg) erhalten hatten, war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil aller Patienten.

Bei einer Überdosierung wird empfohlen, die Anwendung von Glucarpidase zu beenden. Die Patienten sollten beobachtet und entsprechende unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

## 5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika, ATC-Code: V03AF09.

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Glucarpidase ist ein rekombinantes bakterielles Enzym, das den carboxyterminalen Glutamatrest von Folsäure und strukturell verwandten Molekülen wie MTX hydrolysiert. Glucarpidase wandelt MTX in seine inaktiven Metaboliten DAMPA und Glutamat um. Da sowohl DAMPA als auch Glutamat über die Leber metabolisiert werden, bietet Glucarpidase einen alternativen Pfad für die Elimination von MTX bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung während einer MTX-Hochdosistherapie. Aufgrund ihrer erheblichen Molekülgröße passiert Glucarpidase nicht die Zellmembran und hebt daher die intrazellulären antineoplastischen Wirkungen des hochdosierten MTX nicht auf.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Glucarpidase wurde in vier offenen, multizentrischen, einarmigen Compassionate-Use-Studien bei Patienten mit verzögerter MTX-Elimination aufgrund von Nierenfunktionsstörungen untersucht. Der primäre Endpunkt in den klinischen Studien wurde als klinisch bedeutsame Reduktion (clinically important reduction, CIR) der MTX-Konzentration bezeichnet und basierte auf HPLC-Daten von MTX aus dem Zentrallabor. Eine CIR galt bei einem Patienten als erreicht, wenn alle zentral ausgewerteten MTX-HPLC-Plasmakonzentrationen nach der ersten Glucarpidase-Gabe  $\leq 1 \mu\text{mol/l}$  waren.

In der Studie 001 waren 44 männliche und weibliche Patienten in der Sicherheitspopulation (medianes Alter 53,0; Bereich 10–78 Jahre) und erhielten eine mediane Dosis von 50 E/kg (Bereich 9,80 bis 58,14 E/kg). Von den 28 Patienten mit zentral ausgewerteten HPLC-Daten erzielten 85,7 % (95%-KI: 68,5 % bis 94,3 %) eine CIR.

In der Studie 002 waren 214 männliche und weibliche Patienten in der Sicherheitspopulation (medianes Alter 17,0; Bereich 0–82 Jahre) und erhielten eine mediane Dosis von 49,23 E/kg (Bereich 10,87 bis 63,73 E/kg). Von den 84 Patienten mit zentral ausgewerteten HPLC-Daten erzielten 54,8 % (95%-KI: 44,2 % bis 65,0 %) eine CIR.

In der Studie 003 waren 69 männliche und weibliche Patienten in der Sicherheitspopulation (medianes Alter 15,0; Bereich 0–71 Jahre) und erhielten eine mediane Dosis von 50 E/kg (Bereich 16,64 bis 100 E/kg). Von den 30 Patienten mit zentral ausgewerteten HPLC-Daten erzielten 66,7 % (95%-KI: 48,8 % bis 80,8 %) eine CIR.

In der Studie 006 waren 149 männliche und weibliche Patienten in der Sicherheitspopulation (medianes Alter 18,0; Bereich 10–78 Jahre) und erhielten eine mediane Dosis von 48,73 E/kg (Bereich 17,86 bis 98,04 E/kg). Von den 27 Patienten mit zentral ausgewerteten HPLC-Daten erzielten 51,9 % (95%-KI: 34,0 % bis 69,3 %) eine CIR.

Insgesamt 169 Patienten waren in die gepoolte zentral ausgewertete MTX-HPLC-Population eingeschlossen und erhielten eine mediane Anfangsdosis von 50 Einheiten/kg (Bereich 11 bis 60 E/kg). Eine CIR wurde bei 61,5 % (95%-KI: 54,0 % bis 68,5 %) der Patienten in der zentral ausgewerteten MTX-HPLC-Population erreicht, die bis zu 8 Tage anhält. Innerhalb von 15 Minuten nach der Anwendung von Glucarpidase trat eine mediane Reduktion der MTX-Konzentration von > 98 % auf.

Ein Rebound (definiert als Anstieg der MTX-Konzentration von mindestens 1 µmol/l und auf mindestens das Zweifache des Nadirs nach der Glucarpidase-Gabe) trat bei 19,4 % der Patienten in der zentral ausgewerteten MTX-HPLC-Population auf. Insgesamt die Hälfte der Patienten mit Rebound hatte einen maximalen absoluten Anstieg der MTX-Konzentration zwischen 1 und 2 µmol/l und nur ein Patient hatte einen Anstieg > 10 µmol/l (dieser Patient hatte vor der Glucarpidase-Gabe eine MTX-Konzentration von 165,86 µmol/l und erhielt eine Glucarpidase-Dosis von 10,53 E/kg). Bei den 4 Patienten, die nach der ersten Glucarpidase-Gabe einen Rebound hatten und eine zweite Glucarpidase-Gabe erhielten, trat eine mediane Verringerung der MTX-Konzentrationen von 84 % auf und 2 Patienten davon erreichten eine CIR.

Von den 410 Patienten in der gepoolten, renal ausgewerteten Population (Patienten mit mindestens einer Messung der Nierenfunktion nach der Glucarpidase-Gabe), die bei den Allgemeinen Toxizitätskriterien bezüglich des Serumkreatinins (SCr) einen Grad  $\geq 2$  als Ausgangswert vor der Glucarpidase-Gabe entwickelten, erholten sich 262 (63,9 %) wieder bis zu Grad 0 oder 1. In der renal ausgewerteten Population wurde ein 3,5facher Anstieg der mittleren SCr-Konzentration von vor der MTX-Gabe bis zum Ausgangswert vor der Glucarpidase-Gabe (von 0,79 mg/dl bis 2,79 mg/dl) beobachtet. Nach der Anwendung von Glucarpidase stieg das SCr weiter an (mittlerer Anstieg von 0,24 mg/dl über 3 Tage) und begann dann abzunehmen. Der mittlere SCr-Wert an Tag 22 betrug 1,27 mg/dl. Bei den 258 Patienten, bei denen die Tage bis zur Erholung berechnet werden konnten, betrug die mediane Zeit bis zur Erholung 12,5 Tage (Bereich 1–213 Tage).

#### Kinder und Jugendliche

Die klinische Datenbank für gepoolte Sicherheitsdaten zu Glucarpidase enthält Daten von 232 Patienten im Alter bis 17 Jahre. In der zentral ausgewerteten MTX-HPLC-Population erreichten 0 % (0/1) der Patienten im Alter  $\geq 28$  Tage bis < 2 Jahre (Kleinkinder-Subgruppe), 31,3 % (5/16) der Patienten im Alter  $\geq 2$  bis < 12 Jahre (Kinder-Subgruppe) und 49,1 % (27/55) der Patienten im Alter  $\geq 12$  bis < 18 Jahre eine CIR. Bei allen pädiatrischen Subgruppen trat innerhalb von 15 Minuten nach der Anwendung von Glucarpidase eine mediane Verringerung der MTX-Konzentration um  $\geq 95$  % auf.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Glucarpidase in Abwesenheit von MTX wurde bei 8 gesunden Probanden untersucht, nachdem ihnen 50 Einheiten/kg Glucarpidase als intravenöse Injektion über 5 Minuten verabreicht wurde. Die Serumaktivität von Glucarpidase wurde mithilfe eines Enzymassays und die Gesamtserumkonzentrationen von Glucarpidase wurden mithilfe eines ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) gemessen. Die mittlere maximale Serumkonzentration ( $C_{\max}$ ) betrug 3,3 µg/ml und die mittlere Fläche unter der Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) 23,3 µg·h/ml. Die pharmakokinetischen Parameter, die von den Gesamtserumkonzentrationen von Glucarpidase abgeleitet wurden, waren vergleichbar mit denjenigen, die von den Serumaktivitätswerten von Glucarpidase generiert wurden, mit Ausnahme der Eliminationshalbwertszeit, wie nachstehend beschrieben.



Eine klinisch relevante Akkumulation von Glucarpidase nach einer wiederholten Injektion innerhalb eines MTX-Zyklus wurde nicht beobachtet.

#### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) betrug 3,55 l.

#### Biotransformation

Das Produkt ist ein Enzym und daher ein Protein. Diese Produkte werden zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren metabolisiert und darum sind die Stoffwechselwege allgemein bekannt. Die klassischen Untersuchungen zur Biotransformation sind deshalb nicht notwendig und wurden nicht durchgeführt.

Die Fähigkeit des Hauptmetaboliten von MTX, der durch die Wirkung der Glucarpidase auf MTX gebildet wird (DAMPA), metabolisierende CYP450-Isoenzyme zu induzieren oder zu hemmen, wurde *in vitro* untersucht, dabei zeigte sich eine mögliche Enzyminduktion bei CYP1A2 und CYP2C9. Eine geringe Induktion wäre nur bei einer Minderheit der Patienten mit der höchsten DAMPA-Exposition zu erwarten.

#### Elimination

Die Serumaktivität von Glucarpidase sank mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 5,6 Stunden und die Serumgesamtkonzentration von Glucarpidase sank mit einer mittleren  $t_{1/2}$  von 9 Stunden. Die mittlere systemische Clearance (CL) betrug 7,5 ml/min.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

Eine Untersuchung zur Pharmakokinetik von Glucarpidase in Abwesenheit von MTX bei 4 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $ClCr < 30$  ml/min) zeigte, dass die mittleren pharmakokinetischen Parameter mit denjenigen bei gesunden Probanden vergleichbar waren. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung von Glucarpidase empfohlen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Es wurde keine formale Untersuchung zum Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Glucarpidase durchgeführt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Im Allgemeinen wurden präklinische Effekte nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Das kanzerogene Potential sowie die Genotoxizität und Reproduktionstoxizität von Glucarpidase wurden nicht untersucht.

In einer 14-tägigen Studie an Hunden wurde eine Abnahme der Thrombozyten beobachtet, und intravenöse Dosen, die einer Dosierung von 278 und 1389 Einheiten/kg beim Menschen entsprechen, führten zu zunehmender, schwerer dosisbezogener Toxizität, die Todesfälle oder eine vorzeitige Euthanasie zur Folge hatten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose  
Trometamol  
Zinkacetat-Dihydrat

## **6.2. Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6).

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 4 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Rekonstitution wurde für 24 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte Voraxaze unmittelbar nach der Rekonstitution verabreicht werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten sollte, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

3-ml-Durchstechflasche aus Glas Typ 1 (Ph. Eur.) mit Brombutylstopfen und blauer Standard-Flip-off-Kappe.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Jede Durchstechflasche sollte mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung rekonstituiert werden. Die Rekonstitution sollte unmittelbar vor der Anwendung stattfinden (nicht weiter verdünnen). Die Lösung sollte intravenös als Bolusinjektion über 5 Minuten verabreicht werden.

Nach Rekonstitution mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung enthält 1 Milliliter 1 000 Einheiten Glucarpidase. Zur Entnahme der Lösung aus der Durchstechflasche sollte eine für das Aufziehen kleiner Volumen geeignete Spritze verwendet werden. Es ist nicht immer möglich, die Gesamtmenge von 1 ml aus der Durchstechflasche aufzuziehen, aber die Entnahme von mindestens 0,90 ml aus der Durchstechflasche ergibt eine für die Anwendungszwecke ausreichende Menge Glucarpidase.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1586/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Zur weiteren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Glucarpidase, das zur Verringerung toxischer Methotrexat-Plasmakonzentrationen bei Erwachsenen und Kindern (im Alter ab 28 Tage) mit verzögerter Ausscheidung von Methotrexat, oder wenn das Risiko einer Methotrexat-Toxizität besteht, angezeigt ist, sollte der MAH eine Studie durchführen und deren Ergebnisse vorlegen, und zwar eine Registerstudie mit Glucarpidase-Patienten, die bei Patienten mit beeinträchtigter Methotrexat-Clearance gemäß einem vereinbarten Protokoll durchzuführen ist.	Jährliche Aktualisierungen sind zum Zeitpunkt der jährlichen Neubewertung vorzulegen.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voraxaze 1 000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Glucarpidase

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 1 000 Einheiten Glucarpidase, hergestellt in *Escherichia-coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose, Trometamol und Zinkacetat-Dihydrat

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Injektions  
1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung  
Mit 1 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml unmittelbar vor der Anwendung rekonstituieren (nicht weiter verdünnen).

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1586/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

<Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.>

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Voraxaze 1 000 Einheiten Pulver zur Injektions  
Glucarpidase  
Zur intravenösen Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

nach Rekonstitution: 1 000 Einheiten in 1 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Voraxaze 1 000 Einheiten Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung *Glucarpidase*

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Voraxaze und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Anwendung von Voraxaze beachten?
3. Wie wird Voraxaze verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Voraxaze aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Voraxaze und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in diesem Arzneimittel ist Glucarpidase, ein Enzym, das das Krebsmedikament Methotrexat aufspaltet.

Voraxaze wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter über 28 Tagen angewendet, wenn sie Methotrexat zur Behandlung einer Krebserkrankung erhalten haben, aber ihr Körper Methotrexat nicht schnell genug ausscheiden kann und bei ihnen das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen besteht. Das Arzneimittel baut Methotrexat im Blutkreislauf ab und verringert die Menge von Methotrexat und hilft so, Nebenwirkungen zu kontrollieren und zu verhindern, dass sie schlimmer werden. Es wirkt sehr schnell und kann die Menge des Methotrexats im Blutkreislauf in 15 Minuten um mehr als 90 % verringern. Das Arzneimittel kann nicht in die Zellen gelangen, daher verhindert es nicht, dass Methotrexat, das bereits in Krebszellen eingedrungen ist, den Krebs wirksam bekämpft.

#### 2. Was sollten Sie bzw. Ihr Kind vor der Anwendung von Voraxaze beachten?

**Voraxaze darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Glucarpidase oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Voraxaze erhalten.

Sie erhalten dieses Arzneimittel so schnell wie möglich, nachdem Ihr Arzt entschieden hat, dass Sie es benötigen, um schwerwiegende Nebenwirkungen von Methotrexat zu verhindern.

Dieses Arzneimittel allein kann nicht alle Nebenwirkungen von hochdosiertem Methotrexat verhindern oder beenden; Sie erhalten außerdem bei Bedarf weitere Behandlungen und eine unterstützende Versorgung.

Es ist wichtig, dass Ihr Arzt weiß, wie viel Methotrexat sich in Ihrem Blutkreislauf befindet und wie gut Ihre Nieren funktionieren. Daher werden bei Ihnen vor und nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel Tests durchgeführt.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel kann Kindern ab einem Alter von 28 Tagen verabreicht werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern im Alter unter 28 Tagen ist nicht erwiesen.

### **Anwendung von Voraxaze zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Dieses Arzneimittel kann die Menge von Folsäure im Körper beeinflussen, einem anderen Arzneimittel, das Ihnen von Ihrem Arzt verabreicht wird, um die schädlichen Wirkungen von Methotrexat zu vermindern. Ihr Arzt wird als Vorsichtsmaßnahme die Zeitpunkte der Anwendung von Folsäure und von Voraxaze so festlegen, dass mindestens 2 Stunden zwischen den beiden Arzneimittelanwendungen liegen. Ihr Arzt wird die erneute Behandlung mit Folsäure frühestens 2 Stunden nach der Verabreichung von Glucarpidase beginnen.

In klinischen Studien wurden keine weiteren Wechselwirkungen zwischen diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln beobachtet.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Da dieses Arzneimittel nur bei Patienten angewendet wird, die bereits Methotrexat erhalten haben, von dem bekannt ist, dass es schädliche Wirkungen auf ein ungeborenes Kind hat, wurden keine Untersuchungen durchgeführt um zu bestimmen, ob dieses Arzneimittel allein ein ungeborenes Kind während der Schwangerschaft schädigen kann oder ob es in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **3. Wie wird dieses Arzneimittel verabreicht?**

Dieses Arzneimittel wird über einen Zeitraum von 5 Minuten als Injektion in eine Vene verabreicht. Ihr Arzt berechnet die geeignete Dosis für Sie, die auf Ihrem Gewicht basiert. Die empfohlene Dosis beträgt 50 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht.

Da das Arzneimittel unter ärztlicher Aufsicht verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass Sie zu viel erhalten. Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie eine größere Menge erhalten haben als Sie sollten, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal mit.

Nach der Behandlung mit diesem Arzneimittel werden Sie hinsichtlich der Veränderungen der Methotrexat-Menge in Ihrem Blut überwacht.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn eine der folgenden Reaktionen bei Ihnen auftritt:

- Schwellung im Rachen, Engegefühl im Brustkorb, Atemnot
- Schwellung von Händen, Füßen, Gesicht, Lippen oder Mund
- Hautausschlag mit oder ohne Hautrötung und Schwellung im Gesicht

- Zittern oder Schüttelfrost ohne Fieber

Wenn bei Ihnen eines der genannten Symptome auftritt, haben Sie möglicherweise eine schwere allergische Reaktion und benötigen dringend medizinische Versorgung. Diese Nebenwirkungen (allergische Reaktionen) sind sehr selten und falls sie auftreten, dann üblicherweise am Tag der Behandlung.

Bitte benachrichtigen Sie schnellstmöglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, die ebenfalls selten sind, aber während der Behandlung mit diesem Arzneimittel beobachtet wurden:

- Fieber
- Kopfschmerzen
- Ein kribbelndes oder stechendes Gefühl auf der Haut
- Ein brennendes Gefühl auf der Haut

Wenn Sie andere Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage genannt sind, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Voraxaze aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie erhalten dieses Arzneimittel unter ärztlicher Überwachung. Es wird zwischen 2 und 8 °C gelagert und darf nicht tiefgekühlt werden.

Verfalldatum: Dieses Arzneimittel wird nicht nach dem Verfalldatum angewendet, das auf der Durchstechflasche und dem Umkarton angegeben ist. Der Apotheker überprüft dies, bevor es ausgegeben wird.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Voraxaze enthält**

Der Wirkstoff ist Glucarpidase.

Voraxaze enthält Lactose, Trometamol und Zinkacetat-Dihydrat.

### **Wie Voraxaze aussieht und Inhalt der Packung**

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit einem weißen oder cremefarbenen, gefriergetrockneten Pulver, das mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung (nicht enthalten) rekonstituiert werden muss.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

### Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Frankreich

### Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

-----  
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Jede Durchstechflasche mit Voraxaze sollte mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung rekonstituiert werden. Die Rekonstitution sollte unmittelbar vor der Anwendung stattfinden (nicht weiter verdünnen). Die Lösung sollte intravenös als Bolusinjektion über 5 Minuten verabreicht werden.

Nach der Rekonstitution mit 1 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung enthält 1 Milliliter 1 000 Einheiten Glucarpidase. Zur Entnahme der Lösung aus der Durchstechflasche sollte eine für das Aufziehen kleiner Volumen geeignete Spritze verwendet werden. Es ist nicht immer möglich, die Gesamtmenge von 1 ml aus der Durchstechflasche aufzuziehen, aber die Entnahme von mindestens 0,90 ml aus der Durchstechflasche ergibt eine für die Anwendungszwecke ausreichende Menge Glucarpidase.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.



**ANHANG IV**

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR  
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER  
AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.