▼ 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/m²**	**1-8 g/m²**	**8-12 g/m²**
Infusionsdauer:	Über 36–42 Stunden	Über 24 Stunden	Über ≤ 6 Stunden
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)		
24 Stunden	-	-*	≥ 50
36 Stunden	-	≥ 30	≥ 30
42 Stunden	-	≥ 10	≥ 10
48 Stunden	≥ 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/m²**	**5 g/m²**
Stunden nach Beginn der MTX-Infusion	Schwellenwert der MTX-Plasmakonzentration (µM)	
24 Stunden	≥ 20	-
36 Stunden	-	≥ 10
48 Stunden	≥ 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 poten-

zielle 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-methylpteroinsäure (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 (≤ 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 ~ 9 % der Patienten mit einer MTX-Ausgangskonzentration ≥ 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 Folinsäure-Konzentration reduzieren; dies kann die Wirkung des Folinsäure-Rescues vermindern, sofern es nicht wie empfohlen verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Glucarpidase kann außerdem die Konzentrationen anderer Folat-Analoga oder Folat-analoger Stoffwechselinhibitoren 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 abzubrechen 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 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

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
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	Arzneimittelexanthem, 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 ≤ 1 µmol/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 anhielt. 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 ≥ 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 ≥ 28 Tage bis < 2 Jahre (Kleinkinder-Subgruppe), 31,3 % (5/16) der Patienten im Alter ≥ 2 bis < 12 Jahre (Kinder-Subgruppe) und 49,1 % (27/55) der Patienten im Alter ≥ 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 ≥ 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 ($AUC_{0\text{-}INF}$) 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 (Vd) 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 Enzymin-

duktion 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: 5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Rekonstitution wurde für 24 Stunden bei 2–8 ºC 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
32 rue de Monceau
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: 11. Januar 2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten