

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fasturtec 1,5 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fasturtec ist ein rekombinantes Uratoxidase-Enzym, das von einem genetisch modifizierten *Saccharomyces-cerevisiae*-Stamm gebildet wird. Bei Rasburicase handelt es sich um ein tetrameres Protein mit identischen Untereinheiten mit einer Molekülmasse von etwa 34 kDa.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml des Fasturtec-Konzentrats 1,5 mg Rasburicase.

1 mg entspricht 18,2 EAU*.

*Eine Enzymaktivitätseinheit (*enzyme activity unit*: EAU) entspricht der Enzymaktivität, die pro Minute unter den angegebenen Reaktionsbedingungen (+30 °C ± 1 °C, TEA-Puffer pH 8,9) 1 µmol Harnsäure in Allantoin umwandelt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 1,5-mg/ml-Durchstechflasche enthält 0,091 mmol Natrium, dies entspricht 2,1 mg Natrium, und jede 7,5-mg/5 ml-Durchstechflasche enthält 0,457 mmol Natrium, dies entspricht 10,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats (Pulver für steriles Konzentrat).

Das Pulver ist weiß bis cremefarben und liegt lose oder als Pellet vor.

Das Lösungsmittel ist farblos und klar.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung und zur Prophylaxe einer akuten Hyperurikämie, um ein akutes Nierenversagen bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (im Alter von 0 bis 17 Jahren) mit hämatologischen Malignomen mit hoher Tumormast und dem Risiko einer raschen Tumorlyse oder -verringern nach Beginn der Chemotherapie zu verhindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fasturtec sollte nur unmittelbar vor bzw. zum Zeitpunkt der Einleitung einer Chemotherapie gegeben werden, da derzeit nur unzureichende Daten vorliegen, um wiederholte Behandlungszyklen mit Fasturtec empfehlen zu können.

Die empfohlene Fasturtec-Dosierung beträgt 0,20 mg/kg/Tag. Fasturtec wird ein Mal täglich angewendet als intravenöse Infusion über 30 Minuten in 50 ml einer isotonischen Natriumchloridlösung (siehe Abschnitt 6.6).

Die Dauer der Behandlung mit Fasturtec kann bis zu 7 Tage betragen. Die exakte Dauer der Anwendung sollte auf einer ad-

äquaten Überwachung der Harnsäurespiegel im Plasma und einer klinischen Beurteilung basieren.

Kinder und Jugendliche

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die empfohlene Dosis beträgt 0,20 mg/kg/Tag.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion: Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Fasturtec darf ausschließlich unter Aufsicht eines zur Chemotherapie hämatologischer Erkrankungen geschulten Arztes verabreicht werden.

Die Anwendung von Rasburicase erfordert keine Änderung des Behandlungsbeginns und -schemas einer zytoreduktiven Chemotherapie.

Die Infusion der Rasburicase-Lösung soll über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen. Die Infusion der Rasburicase-Lösung und die Infusion von Chemotherapeutika müssen zur Vermeidung eventueller Wirkstoffunverträglichkeiten über getrennte Zugänge erfolgen. Ist die Verwendung eines getrennten Zugangs nicht möglich, muss der Zugang zwischen der Infusion der Chemotherapeutika und der Rasburicase mit Kochsalzlösung gespült werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Da Rasburicase auch *in vitro* Harnsäure abbauen kann, müssen spezielle Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit Blutproben beachtet werden, wenn Harnsäure im Plasma unter Therapie mit Rasburicase bestimmt werden soll (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

G6PD-Mangel und andere metabolische Störungen im Zellstoffwechsel, von denen bekannt ist, dass sie eine hämolytische Anämie auslösen können. Wasserstoffperoxid ist ein Nebenprodukt der Umwandlung von Harnsäure in Allantoin. Um einer möglichen durch Wasserstoffperoxid hervorgerufenen hämolytischen Anämie vorzubeugen, ist Rasburicase daher bei Patienten mit diesen Störungen kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere Proteine kann auch Rasburicase beim Menschen allergische Reaktionen auslösen, wie z. B. Anaphylaxie einschließlich anaphylaktischen Schocks, der tödlich verlaufen kann. Klinische Erfahrungen mit Fasturtec haben gezeigt, dass Patienten engmaschig bez. des Auftretens allergischer Nebenwirkungen – vor allem schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.8) – überwacht werden müssen. Im Falle einer schweren allergischen Reaktion ist die Therapie sofort und dauerhaft abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit atopischen Allergien in der Anamnese.

Gegenwärtig sind die klinischen Erfahrungen mit einer Mehrfachbehandlung unzureichend, daher wird eine Gabe weiterer Behandlungszyklen mit Fasturtec nicht empfohlen. Bei bereits behandelten Patienten und bei gesunden Probanden wurden nach Rasburicase-Gabe Anti-Rasburicase-Antikörper nachgewiesen.

Bei Patienten, die mit Fasturtec behandelt wurden, ist über eine Methämoglobinämie berichtet worden. Die Behandlung mit Fasturtec sollte bei den Patienten, bei denen sich eine Methämoglobinämie entwickelt hat, sofort und dauerhaft beendet werden und die erforderlichen Maßnahmen sollten eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit Fasturtec behandelt wurden, ist über eine Hämolyse berichtet worden. In diesen Fällen sollte die Behandlung sofort und dauerhaft beendet werden und die erforderlichen Maßnahmen sollten eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Fasturtec senkt die Harnsäurespiegel auf Werte unterhalb der Norm. Dadurch vermindert sich die Wahrscheinlichkeit, dass aufgrund der Hyperurikämie Harnsäurekristalle in den Nierentubuli ausgefällt werden und sich ein Nierenversagen entwickelt. Eine Tumorlyse kann ferner zu Hyperphosphatämie, Hyperkaliämie und Hypokalzämie führen. Fasturtec hat keine direkte Wirkung auf die Behandlung dieser Anomalitäten. Die Patienten müssen daher engmaschig überwacht werden.

Fasturtec wurde nicht bei Patienten mit Hyperurikämie im Zusammenhang mit myeloproliferativen Erkrankungen untersucht.

Um eine exakte Bestimmung der Harnsäurespiegel während der Behandlung mit Fasturtec sicherzustellen, muss der vorgeschriebene Umgang mit den Proben streng beachtet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 10,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,53 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Arzneimittelwechselwirkungen sind mit Rasburicase, welche selbst ein Enzym ist, nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rasburicase bei schwangeren Frauen vor. Die Ergebnisse aus Tierstudien können auf

Grund der Anwesenheit endogener Uratoxidase im Standardtiermodell nicht interpretiert werden. Da eine teratogene Wirkung von Rasburicase nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Fasturtec in der Schwangerschaft nur wenn unbedingt notwendig angewendet werden. Die Anwendung von Fasturtec bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rasburicase in die Muttermilch übergeht. Da es sich um ein Protein handelt, ist zu erwarten, dass die Dosis für den Säugling sehr niedrig ist. Während der Behandlung mit Fasturtec sollte der Vorteil des Stillens gegen das potenzielle Risiko für den Säugling abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss von Rasburicase auf die Fertilität vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Fasturtec wird als unterstützende Behandlung gleichzeitig mit zytoreduktiver Chemotherapie bei fortgeschrittenen Malignomen verabreicht. Die Kausalität der Nebenwirkungen aufgrund der signifikanten Anzahl unerwünschter Ereignisse, die durch die Grunderkrankung und deren Behandlung zu erwarten sind, ist schwer zu bewerten.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Fieber und Diarrhö.

In klinischen Studien sind hämatologische Störungen, wie Hämolyse, hämolytische Anämie und Methämoglobinämie, gelegentlich durch Fasturtec verursacht worden. Durch den enzymatischen Abbau der Harnsäure zu Allantoin durch Rasburicase entsteht Wasserstoffperoxid, und eine hämolytische Anämie oder Methämoglobinämie sind bei bestimmten Risikogruppen, wie die mit G6PD-Mangel, beobachtet worden.

Nebenwirkungen, die möglicherweise durch Fasturtec hervorgerufen werden und in klinischen Studien beobachtet wurden, sind nachfolgend geordnet nach Organsystemen und Häufigkeiten aufgeführt. Die Häufigkeiten sind gemäß MedDRA-Konventionen wie folgt definiert:

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), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

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 aufgeführte 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
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Entsprechend dem Wirkungsmechanismus von Fasturtec führt eine Überdosierung zu niedrigen oder nicht nachweisbaren Harnsäurekonzentrationen im Plasma und vermehrter Bildung von Wasserstoffperoxid. Bei Verdacht auf Überdosierung sollten die Patienten hinsichtlich Hämolyse überwacht und allgemein unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, da kein spezifisches Antidot für Fasturtec bekannt ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftende Mittel zur zytostatischen Behandlung, ATC-Code: V03AF07.

Wirkmechanismus

Beim Menschen stellt die Harnsäure den letzten Schritt beim Abbau der Purine dar. Der akute Anstieg der Harnsäurespiegel im

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| MedDRA Systemorganklassen | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|---|---|---|--|---------------|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | – Hämolyse – Hämolytische Anämie – Methämoglobinämie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | – Allergie/allergische Reaktionen (Ausschlag und Urtikaria) | – Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen | – Anaphylaxie | – Anaphylaktischer Schock* |
| Erkrankungen des Nervensystems | – Kopfschmerz ⁺ | | – Konvulsion ^{**} | | – Unwillkürliche Muskelkontraktion ^{**} |
| Gefäßerkrankungen | | | – Hypotonie | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | – Bronchospasmus | – Rhinitis | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | – Diarrhö ⁺ – Erbrechen ^{**} – Übelkeit ^{**} | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | – Fieber ^{**} | | | | |

* Anaphylaktischer Schock, der tödlich verlaufen kann

** Erfahrungen nach der Markteinführung

+ Gelegentlich Grad 3/4

**Häufig Grad 3/4

Plasma nach Absterben einer großen Zellzahl, wie dies bei bösartigen Erkrankungen und im Verlauf zytoreduktiver Chemotherapien beobachtet wird, kann zur Einschränkung der Nierenfunktion und zu Nierenversagen führen aufgrund der Ausfällung von Harnsäurekristallen in den Nierentubuli. Rasburicase ist ein sehr stark wirksames Urikolytikum, das die enzymatische Oxidation von Harnsäure in Allantoin – eine wasserlösliche Substanz, die leicht über die Nieren ausgeschieden wird – katalysiert. Die enzymatische Oxidation von Harnsäure führt stöchiometrisch zu einer Bildung von Wasserstoffperoxid. Der Überschuss von Wasserstoffperoxid über normale Spiegel kann durch endogene Antioxidanzien abgebaut werden. Nur für Patienten mit G6PD-Mangel und vererbter Anämie besteht ein erhöhtes Hämolyseerisiko.

Bei gesunden Probanden wurde im Dosisbereich von 0,05 mg/kg bis 0,20 mg/kg Fasturtec eine deutliche dosisabhängige Abnahme der Harnsäureplasmaspiegel beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, vergleichenden Phase-III-Studie bei 52 Kindern und Jugendlichen wurden 27 Patienten mit der empfohlenen Dosierung von Rasburicase von 0,20 mg/kg/Tag intravenös über 4 bis 7 Tage (≤ 5 Jahre: $n = 11$; 6–12 Jahre: $n = 11$; 13–17 Jahre: $n = 5$) und 25 Patienten wurden täglich mit einer oralen Allopurinol-Dosis über 4 bis 8 Tage behandelt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant schnellere Wirkung von Fasturtec im Vergleich zu Allopurinol. 4 Stunden nach der ersten Dosis wurde ein signifikanter Unterschied der mittleren prozentualen Veränderung der Harnsäurekonzentration im Plasma gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,0001$) in der Fasturtec-Gruppe (–86,0%), verglichen mit der Allopurinol-Gruppe (–12,1%), gemessen.

Die Zeit bis zur ersten nachgewiesenen Normalisierung des Harnsäurespiegels bei Vorliegen einer Hyperurikämie beträgt für Fasturtec vier Stunden und für Allopurinol 24 Stunden. Die rasche Normalisierung der Harnsäure bei dieser Patientengruppe ist zusätzlich verbunden mit der Verbesserung der Nierenfunktion. Dies wiederum führt zu einer effizienten Ausscheidung der überschießenden Serumphosphatmengen, wodurch eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund von Kalzium-/Phosphorausfällung vermieden wird.

In einer randomisierten (1:1:1), multizentrischen, offenen Studie wurden 275 erwachsene Patienten mit Leukämie und Lymphom mit dem Risiko für Hyperurikämie und Tumorlyse-Syndrom (TLS) entweder mit Rasburicase in einer Dosis von 0,2 mg/kg/Tag intravenös über 5 Tage (Arm A: $n = 92$), mit Rasburicase in einer Dosis von 0,2 mg/kg/Tag intravenös von Tag 1 bis Tag 3, gefolgt von einer oralen Dosis Allopurinol 300 mg einmal täglich von Tag 3 bis Tag 5 (Überlappung an Tag 3: Rasburicase und Allopurinol wurden in einem Abstand von ca. 12 Stunden verabreicht) (Arm B: $n = 92$), oder mit oralem

Allopurinol 300 mg einmal täglich über 5 Tage (Arm C: $n = 91$) behandelt.

Die Harnsäureansprechrates (Anteil der Patienten mit Harnsäure im Blutplasma $\leq 7,5$ mg/dl von Tag 3 bis Tag 7 nach Beginn der antihyperurikämischen Behandlung) lag bei 87% in Arm A, 78% in Arm B und 66% in Arm C. Die Ansprechrates in Arm A war signifikant höher als in Arm C ($p = 0,0009$); die Ansprechrates in Arm B war im Vergleich zu Arm C höher, aber dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der Harnsäurewert betrug < 2 mg/dl bei 96% der Patienten der beiden Arme unter Rasburicase und 5% bei den Patienten im Arm unter Allopurinol am Tag 1, 4 Stunden nach der Verabreichung. Die Sicherheitsergebnisse der Patienten, die mit Fasturtec in der Studie EFC4978 behandelt wurden, stimmten mit dem Nebenwirkungsprofil überein, welches bereits in vorangegangenen klinischen Studien mit überwiegend Kindern und Jugendlichen beobachtet wurde.

In pivotalen klinischen Studien wurden 246 Kinder und Jugendliche (Durchschnittsalter 7 Jahre, Altersbereich 0 bis 17 Jahre) mit Dosen von 0,15 mg/kg/Tag oder 0,20 mg/kg/Tag Rasburicase über 1 bis 8 Tage (überwiegend 5 bis 7 Tage) behandelt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei 229 auswertbaren Patienten zeigten eine Gesamtansprechrates (Normalisierung des Harnsäureplasmaspiegels) von 96,1%. Die Ergebnisse zur Sicherheit von 246 Patienten stimmten mit dem Nebenwirkungsprofil der Gesamtpopulation überein.

In Langzeitstudien zur Sicherheit ergab eine Analyse der Daten von 867 Kindern und Jugendlichen (Durchschnittsalter 7,3 Jahre, Altersbereich 0 bis 17 Jahre), die mit 0,20 mg/kg/Tag Rasburicase über 1 bis 24 Tage (überwiegend 1 bis 4 Tage) behandelt wurden, übereinstimmende Ergebnisse mit den pivotalen klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Rasburicase wurde sowohl für Kinder und Jugendliche als auch für erwachsene Patienten mit Leukämie, Lymphom oder anderen bösartigen hämatologischen Erkrankungen evaluiert.

Resorption

Nach Infusion von Rasburicase in einer Dosierung von 0,20 mg/kg/Tag erreicht man das Fließgleichgewicht am Tag 2–3. Zwischen Tag 1 und Tag 5 der Dosisverabreichung wurde eine minimale Akkumulation von Rasburicase ($< 1,3$ -fach) beobachtet.

Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen lag bei Kindern und Jugendlichen im Bereich von 110–127 ml/kg und bei Erwachsenen bei 75,8–138 ml/kg, was mit dem physiologischen Gefäßvolumen vergleichbar ist.

Biotransformation

Rasburicase ist ein Protein und daher: 1) ist nicht zu erwarten, dass es an Proteine bindet, 2) ist zu erwarten, dass es denselben Abbauweg wie andere Proteine hat (Peptid-

hydrolyse), 3) sind Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich.

Elimination

Die Clearance von Rasburicase betrug 3,5 ml/h/kg. Die durchschnittliche terminale Halbwertszeit war für Kinder und Jugendliche und Erwachsene ähnlich und lag zwischen 15,7 und 22,5 Stunden. Die Clearance bei Kindern und Jugendlichen ist im Vergleich zu Erwachsenen erhöht (ca. 35%), was zu einer geringeren systemischen Exposition führt. Die renale Ausscheidung von Rasburicase stellt einen geringen Anteil am Ausscheidungsmechanismus für Rasburicase dar.

Besondere Patientengruppen

Bei Erwachsenen (Alter ≥ 18 Jahre) hatten Alter, Geschlecht, Baseline-Leberenzyme und Kreatinin-Clearance keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Rasburicase. Ein Vergleich zwischen Studien zeigte, dass der geometrische Mittelwert der auf das Körpergewicht normierten Clearance nach der Verabreichung von 0,15 oder 0,20 mg/kg Rasburicase bei der japanischen Population ($n = 20$) um ca. 40% niedriger als bei der kaukasischen Population ($n = 26$) ist.

Da man davon ausgeht, dass der Metabolismus über Peptidhydrolyse erfolgt, ist bei einer eingeschränkten Leberfunktion keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Interpretation präklinischer Studien wird eingeschränkt durch das Vorhandensein von endogener Uratoxidase bei den üblichen Versuchstieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Alanin
Mannitol
Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat (Ph. Eur.)
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph. Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat

Lösungsmittel:

Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Infusion der Rasburicase-Lösung und die Infusion von Chemotherapeutika sollten zur Vermeidung eventueller Wirkstoffunverträglichkeiten über getrennte Zugänge erfolgen. Ist die Verwendung eines getrennten Zugangs nicht möglich, muss der Zugang zwischen der Infusion der Chemotherapeutika und der Rasburicase mit Kochsalzlösung gespült werden.

Die Infusion muss ohne Filter erfolgen. Wegen möglicher Inkompatibilität darf Glucoselösung nicht zur Verdünnung verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution oder Verdünnung wird eine sofortige Verwendung empfohlen. Die Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist über 24 h zwischen 2 °C und 8 °C belegt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver in der Durchstechflasche: Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Von Fasturtec stehen folgende Packungen zur Verfügung:

3 Durchstechflaschen zu 1,5 mg Rasburicase und 3 Ampullen mit je 1 ml Lösungsmittel. Das Pulver wird in 2-ml- oder 3-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) mit Gummistopfen und das Lösungsmittel wird in 2-ml-Klarglasampullen (Typ I) geliefert.

1 Durchstechflasche zu 7,5 mg Rasburicase und 1 Ampulle mit 5 ml Lösungsmittel. Das Pulver wird in 10-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) mit Gummistopfen und das Lösungsmittel wird in 5-ml-Klarglasampullen (Typ I) geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rasburicase muss mit dem gesamten Inhalt der dazugehörigen Lösungsmittelampulle rekonstituiert werden (für die Durchstechflasche mit 1,5 mg Rasburicase ist die Rekonstitution mit der 1-ml-Lösungsmittelampulle vorzunehmen; für die Durchstechflasche mit 7,5 mg Rasburicase ist die Rekonstitution mit der 5-ml-Lösungsmittelampulle vorzunehmen). Nach Rekonstitution hat die Lösung eine Konzentration von 1,5 mg/ml Rasburicase, die weitere Verdünnung erfolgt mit isotonomischer Natriumchloridlösung für intravenöse Verwendung.

Rekonstitution des Lösungskonzentrats:
Zu einer Durchstechflasche mit Rasburicase wird der Inhalt einer Lösungsmittelampulle gegeben, dann wird durch sehr vorsichtiges Schwenken gemischt. Die Zubereitung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zu erfolgen. Nicht schütteln.

Vor Anwendung visuell überprüfen. Die Lösung muss klar, farblos und frei von Schwebeteilchen sein.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Da das Lösungsmittel keine Konservierungsstoffe enthält, muss die rekonstituierte Lösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen verdünnt werden.

Verdünnung vor Infusion:

Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Um die erforderliche Menge Rasburicase für eine Anwendung zu erhalten, können mehrere Durchstechflaschen benötigt werden. Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung, aus einer oder mehreren Durchstechflaschen, ist mit isotonomischer Natriumchloridlösung auf ein Gesamtvolumen von 50 ml weiter zu verdünnen. Die Rasburicase-Konzentration in der zubereiteten Infusionslösung ist vom Körpergewicht des Patienten abhängig.

Die rekonstituierte Lösung enthält keine Konservierungsstoffe. Daher sollte die verdünnte Infusionslösung unmittelbar nach Zubereitung verabreicht werden.

Infusion:

Die Infusion der zubereiteten Lösung sollte über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgen.

Umgang mit Proben:

Falls der Harnsäurespiegel eines Patienten überwacht werden soll, muss das folgende Verfahren beim Umgang mit den Proben beachtet werden, um einen Abbau *ex vivo* zu vermeiden. Das Blut muss in vorgekühlte Röhrchen abgenommen werden, die Heparin als Antikoagulans enthalten. Die Proben müssen in ein Eiswasserbad gestellt werden. Die Plasmaproben sind durch Zentrifugation in einer vorgekühlten Zentrifuge (4 °C) herzustellen. Schließlich muss das Plasma im Eiswasserbad aufbewahrt werden, die Harnsäurebestimmung muss innerhalb von 4 Stunden folgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/00/170/001–002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Februar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
9. Februar 2006

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 04 36 996
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Turm A, 29. OG
Wienerbergstraße 11
A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt