GUIA MÉDICA

FASTURTEC®
(rasburicase)

sanofi

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS

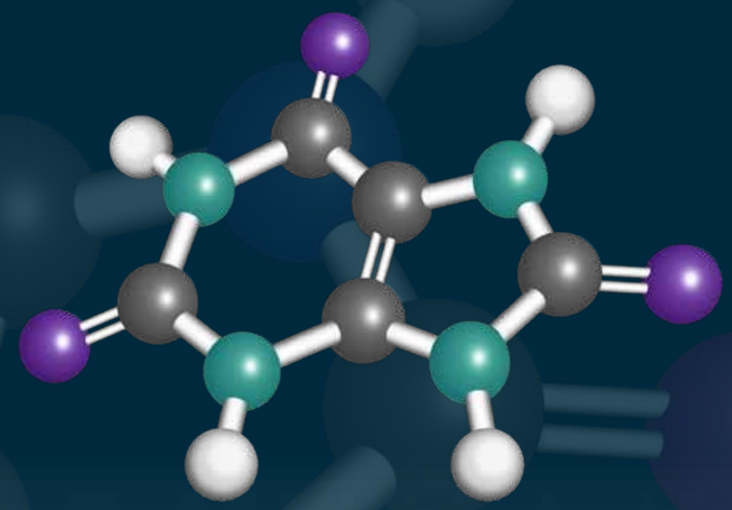
PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.

Mayor información disponible a petición: Sanofi- Aventis Argentina S.A.

Tucumán 1, piso 4°, C1049AAA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4732- 5000 – www.sanofi.com.ar

MAT-AR-2301883



GUIA MÉDICA

FASTURTEC®
(rasburicase)

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda
para prevenir insuficiencia renal aguda
en pacientes con **neoplasia hematológica maligna**,
con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o
reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

sanofi

FASTURTEC®
(rasburicase)

INDICE

1. Características del producto
2. Acción terapéutica.
3. Indicaciones
4. Propiedades farmacológicas
5. Posología y forma de administración.
6. Contraindicaciones.
7. Advertencias.
8. Precauciones especiales de empleo.
9. Reacciones adversas.
10. Sobredosis.
11. Presentación

FASTURTEC®
(rasburicase)

1. Características del Producto

Fasturtec (rasburicase) es una enzima urato-oxidasa recombinante.

El principio activo rasburicase se obtiene por modificación genética de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*.

Rasburicase es una proteína tetramérica con subunidades idénticas de una masa molecular de aproximadamente 34 kDa.

Un ml de concentrado contiene 1,5 mg de rasburicase.

1 mg corresponde a 18,2 UAE*

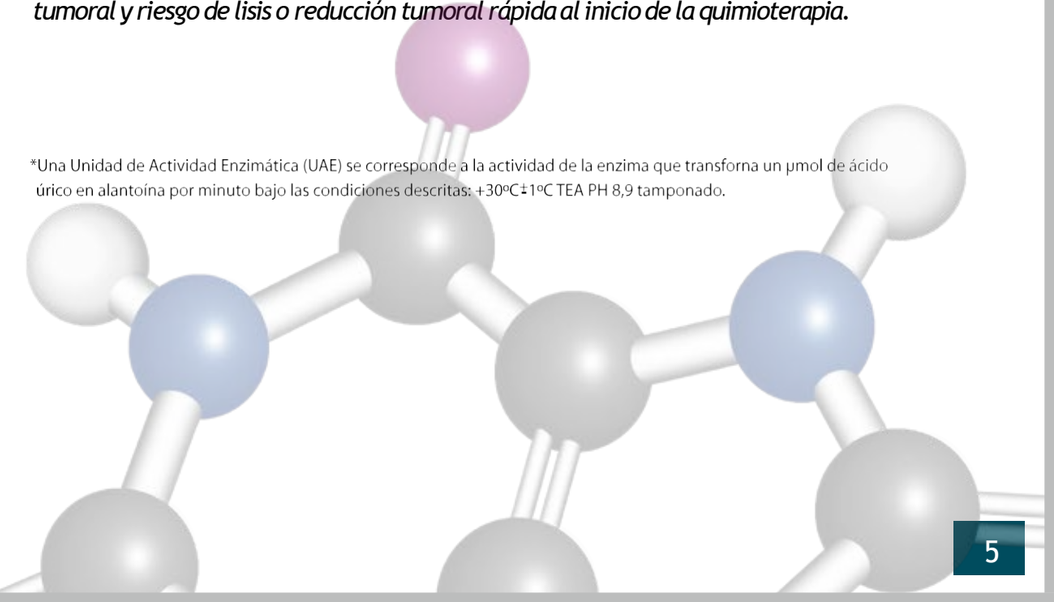
2. Acción Terapéutica

Uricolítico.

3. Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

*Una Unidad de Actividad Enzimática (UAE) se corresponde a la actividad de la enzima que transforna un µmol de ácido úrico en alantoína por minuto bajo las condiciones descritas: +30ºC±1ºC TEA PH 8,9 tamponado.



4. Propiedades Farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC de rasburicase:VO3AF07.

En seres humanos, el ácido úrico es el último paso de la vía catabólica de las purinas.
El aumento agudo de los niveles plasmáticos de ácido úrico subsiguiente a una gran lisis de células malignas y durante la quimioterapia citorreductora, puede conducir al deterioro de la función renal y a insuficiencia renal, ligadas a la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales. El rasburicase es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoina, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal.

La oxidación enzimática del ácido úrico conduce a la formación estequiométrica de peróxido de hidrógeno. El incremento de peróxido de hidrógeno por encima de los niveles normales puede ser eliminado por antioxidantes endógenos y únicamente se incrementa el riesgo en pacientes con hemolisis debido a déficit de G6PD* y en pacientes con anemia congénita.

En voluntarios sanos, se observó un notable descenso de los niveles plasmáticos de ácido úrico relacionado con el intervalo de dosis entre 0,05 mg/kg y 0,20 mg/kg de FASTURTEC®.

En un estudio comparativo de fase III aleatorizado, utilizando la dosis recomendada, se observó una acción significativamente más rápida de ***FASTUR**TEC*® en comparación con alopurinol. A las 4 horas de la primera dosis, se observó una diferencia significativa ($p<0,0001$) en el cambio del porcentaje medio desde el nivel basal de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en el grupo de ***FASTUR**TEC*® (-86,0%), comparado con el grupo de alopurinol (-12,1%).

El tiempo transcurrido hasta la primera confirmación de normalización del ácido úrico en pacientes hiperuricémicos es de 4 horas para ***FASTUR**TEC*® y de 24 horas para alopurinol. Además, este rápido control del ácido úrico en esta población se acompaña de mejoría de la función renal. A su vez, ello permite una excreción eficaz de la carga sérica de fosfato, evitando un posterior deterioro de la función renal debido a una precipitación calcio/fósforo.

Propiedades farmacocinéticas

Después de una perfusión de rasburicase a una dosis de 0,20 mg/kg/día, las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan a los 2-3 días. No se observó una acumulación inesperada de rasburicase. En pacientes, el rango del volumen de distribución es de 110 a 127 ml/kg, lo cual es similar al volumen vascular fisiológico. El clearence renal fue de aproximadamente 3,5 ml/h/kg y la semivida de eliminación de 19 horas. Los pacientes incluidos en los estudios farmacocinéticos fueron principalmente niños y adolescentes. Según estos datos limitados parece que el clearence renal se incrementa (aproximadamente 35%) en niños y adolescentes en comparación con adultos, resultando una exposición sistémica más baja.

Rasburicase es una proteína, y por lo tanto:
1) no se espera que se una a proteínas,
2)se espera que la degradación metabólica siga la vía catabólica de las otras proteínas, es decir hidrólisis péptica,
3) no se esperan interacciones farmacológicas.

La eliminación renal del rasburicase está considerada como una vía de eliminación minoritaria. Puesto que se prevé que el metabolismo ocurra por hidrólisis péptica, una función hepática alterada no afecta a la farmacocinética del rasburicase.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan especial riesgo en humanos basándose en estudios farmacológicos de seguridad convencionales, en estudios de toxicidad con dosis repetidas y de genotoxicidad. Los estudios preclínicos no pueden interpretarse debido a la presencia de urato-oxidasa endógena en los modelos animales estándares.

4. Posología y forma de administración

***FASTUR**TEC*® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hernatológicas.

***FASTUR**TEC*® solo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento.

La dosis recomendada de ***FASTUR**TEC*® es de 0,20 mg/kg/día.

***FASTUR**TEC*® se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% pN) durante 30 minutos (ver "Instrucciones de uso y manipulación").

La duración del tratamiento con ***FASTUR**TEC*® podrá variar entre 5 y 7 días.

No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal o hepática).

La administración de rasburicase no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora.

La solución de rasburicase debe perfundirse por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica.

Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la perfusión de quimioterápicos y la perfusión de rasburicase. Para instrucciones de uso, ver "Instrucciones de uso y manipulación".

Dado que rasburicase podría degradar el ácido úrico in vitro, se deben tomar medidas especiales durante la manipulación de la muestra para determinación del ácido úrico en el plasma, ver "Instrucciones de uso y manipulación".

Instrucciones de uso y manipulación

Rasburicase debe reconstituirse con el solvente suministrado y diluirse posteriormente sólo con una solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v).

Reconstitución de la solución:
Añadir el contenido de una ampolla de solvente a un frasco ampolla conteniendo rasburi-

case y mezclar girándolo muy suavemente bajo condiciones asépticas controladas y validadas. No agitar. Examinar visualmente antes de su uso. Sólo se utilizarán las soluciones trasparentes, sin partículas. De un solo uso. Toda solución no utilizada deberá desecharse. El solvente no contiene conservantes, por tanto, la solución reconstituida deberá diluirse bajo condiciones asépticas controladas.

Dilución antes de la perfusión: La cantidad necesaria de solución (según el peso del paciente) debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v) hasta obtener un volumen total de 50 ml. La solución reconstituida no contiene conservantes, por tanto, la solución diluida deberá perfundirse inmediatamente.

Perfusión: La solución final deberá perfundirse durante 30 minutos.

Manipulación de las muestras: En caso de que tenga que monitorizarse el ácido úrico, deberá seguirse el siguiente procedimiento de manipulación de las muestras, para evitar la degradación ex vivo:

•El ácido úrico debe analizarse en plasma. •La sangre debe recogerse en tubos pre-refrigerados que contengan heparina como

anticoagulante. •Las muestras deben sumergirse en un baño de agua/hielo. •Las muestras de plasma deberán prepararse por centrifugación en una centrífuga

previamente refrigerada (4°C). Por último, el plasma debe mantenerse en un baño de agua/hielo y analizar el ácido úrico en las 4 horas siguientes.

6. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a uricasas o a alguno de los excipientes.

Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica.

El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoina. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolitica inducida por el peróxido de hidrógeno, el rasburicase está contraindicado en pacientes con estos trastornos.

7. Advertencias

Rasburicase, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos.

La experiencia clínica con FASTURTEC® demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los efectos indeseables de tipo alérgico, especialmente, en reacción alérgica cutánea o broncoespasmo (ver "Reacciones adversas").

Si se produce una reacción alérgica grave o una reacción anafiláctica, el tratamiento debe ser inmediatamente interrumpido y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

8. Precauciones especiales de empleo

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergia atópica.

Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con FASTURTEC® como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicase en pacientes tratados y en voluntarios sanos.

La administración de FASTURTEC® reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia. FASTURTEC® no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

FASTURTEC® no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas.

No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicase y alopurinol.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se está llevando a cabo ningún estudio de metabolismo. Al ser el raburicase una enzima, son improbables las interacciones farmacológicas.

Embarazo y lactancia

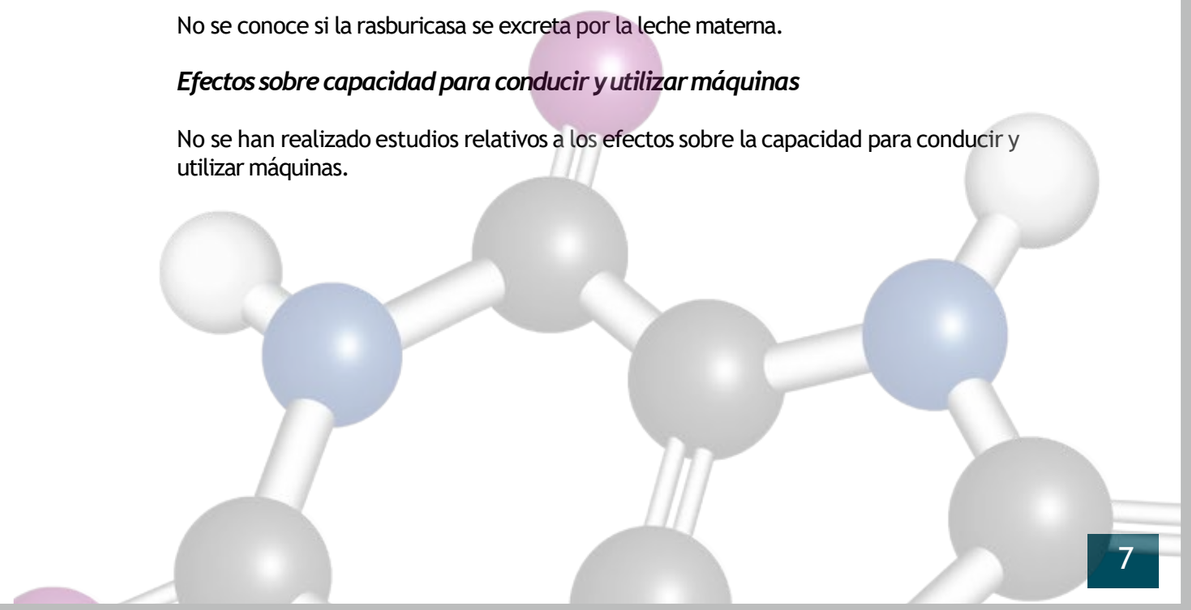
No hay datos clínicos disponibles de exposición a rasburicase de mujeres embarazadas. No se han desarrollado estudios en animales respecto a los efectos en embarazo, desarrollo embrionario/ fetal, parto y desarrollo post-natal (ver "Datos preclínicos de seguridad").

El riesgo potencial en humanos es desconocido. FASTURTEC® no deberá utilizarse durante el embarazo o la lactancia.

No se conoce si la rasburicasa se excreta por la leche materna.

Efectos sobre capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.



8. Precauciones especiales de empleo

Debido a que **FASTUR**TEC® se administra concomitantemente como tratamiento de soporte de quimioterapia citorreductora de neoplasias malignas avanzadas en estado avanzado, es de esperar una alta incidencia de efectos adversos debidos tanto a la enfermedad subyacente como al tratamiento concomitante.

Efectos indeseables posiblemente atribuibles a **FASTUR**TEC® reportados en los estudios clínicos incluyendo a 347 pacientes:

Efectos adversos	Incidencia en el grupo estudiado (grado 3 ó 4)
Comunes Fiebre Vómitos Náuseas	 6,8% 1,4% 1,7%
No común Diarrea Cefalea	 0,9% 0,9%
Reacciones alérgicas Broncoespasmo Reacción alérgica	0,6% 1 grado 4 1 grado 3

Además, en 1,4% de los pacientes se registró rash (de cualquier grado) durante el período de tratamiento, que estaba relacionado posiblemente con **FASTUR**TEC®

Debido a que la digestión enzimática del ácido úrico en alantoina por el rasburicase produce peróxido de hidrógeno, se ha observado anemia hemolítica en algunas de las poblaciones de riesgo tales como las que padecen un déficit de G6PD.

10. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis por **FASTUR**TEC®. Según el mecanismo de acción de **FASTUR**TEC®, una sobredosis dará lugar a niveles plasmáticos bajos o no detectables de ácido úrico y un aumento de la producción de peróxido de hidrógeno.

Por tanto, aquellos pacientes en los que se sospeche haber administrado una sobredosis, se les deberá monitorizar la aparición de hemolisis e indicar medidas generales de soporte, ya que no se ha identificado ningún antídoto específico para **FASTUR**TEC®.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4958-7777. Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.

Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con ningún otro fármaco.

La solución de rasburicase deberá perfundirse por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de losn quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la perfusión de quimioterápicos y la perfusión de rasburicase.

No debe utilizarse ningún filtro durante la perfusión.

No utilizar ninguna solución de glucosa para dilución, debido a la potencial incompatibilidad.

11. Presentación

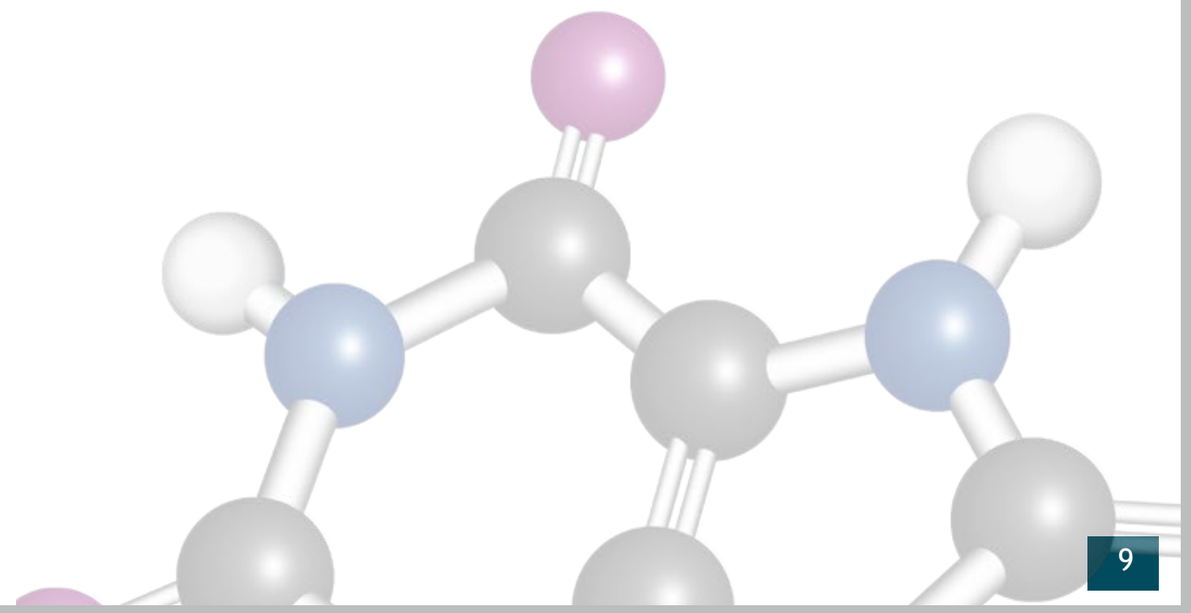
Envases con 3 frascos ampolla acompañados de 3 ampollas solvente.

Conservación

Frasco ampolla con polvo: conservar a una temperatura de entre 2ºC - 8ºC (en heladera).
Solución reconstituida y diluida: conservar a una teperatura de entre 2-8ºC.
No congelar.

Precauciones especiales de conservación

Solución reconstituida: 24 horas.
Solución diluida: 24 horas.



FASTURTEC®
RASBURICASA 1,5 mg

Polvo y disolvente para concentrado para solución inyectable para perfusión - vía intravenosa
INDUSTRIA ITALIANA
En Argentina: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA: Cada vial/frasco ampolla con polvo contiene:
Rasburicasa..... 1,5 mg
Excipientes: Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato; alanina; manitol; fosfato disódico dodecahidrato; fosfato disódico dihidrato.
Cada ampolla con disolvente contiene: Poloxámero 188; agua para inyección c.s.p 1mL

Fasturtec® es una enzima urato-oxidasa recombinante. El principio activo rasburicasa se obtiene por modificación genética de una cepa de Saccharomyces cerevisiae. Rasburicasa es una proteína tetramérica con subunidades idénticas de una masa molecular de aproximadamente 34 kDa. Después de la reconstitución, 1 ml de concentrado de Fasturtec contiene 1,5 mg de rasburicasa. 1 mg corresponde a 18,2 UAE*.
*Una Unidad de Actividad Enzimática (UAE) se corresponde a la actividad de la enzima que transforma un mmol de ácido único en alantoína por minuto bajo las condiciones descriptas: +30°C±1°C TEA pH 8,9 tamponado.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Uricolítico. Código ATC: V03AF07

INDICACIONES: Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (de entre 0 a 17 años) con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES: Acción Farmacológica: En seres humanos, el ácido único es el último paso de la vía catabólica de las purinas. El aumento agudo de los niveles plasmáticos de ácido único subsiguiente a una gran lisis de células malignas y durante la quimioterapia citorreductora, puede conducir al deterioro de la función renal y a insuficiencia renal, ligadas a la precipitación de cristales de ácido único en los túbulos renales. La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido único a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal. La oxidación enzimática del ácido único conduce a la formación estequiométrica de peróxido de hidrógeno. El incremento de peróxido de hidrógeno por encima de los niveles normales puede ser eliminado por antioxidantes endógenos y únicamente se incrementa el riesgo en pacientes con hemólisis debido a déficit de G6PD y en pacientes con anemia congénita. En voluntarios sanos, se observó un notable descenso de los niveles plasmáticos de ácido único relacionado con el intervalo de dosis entre 0,05 mg/kg y 0,20 mg/kg de Fasturtec®.
Eficacia clínica y seguridad: En un estudio comparativo de fase III aleatorizado, realizado en 52 pacientes pediátricos, 27 pacientes fueron tratados con rasburicasa utilizando la dosis recomendada de 0,20 mg/kg/día, intravenosamente, de 4 a 7 días (<5 años: n=11; 6-12 años: n=11; 12-17 años: n=5), y 25 pacientes con dosis diarias de alopurinol oral, de 4 a 8 días. Se :observó una acción significativamente más rápida de Fasturtec® en comparación con alopurinol. A las 4 horas de la primera dosis, se observó una diferencia significativa (p <0,0001) en el cambio del porcentaje medio desde el nivel basal de las concentraciones plasmáticas de ácido único en el grupo de Fasturtec® (-86,0%), comparado con el grupo de alopurinol (-12,1%). El tiempo transcurrido hasta la primera confirmación de normalización del ácido único en pacientes hiperuricémicos es de 4 horas para Fasturtec® y de 24 horas para alopurinol. Además, este rápido control del ácido único en esta población se acompaña de mejoría de la función renal. A su vez, ello permite una excreción eficaz de la carga sérica de fosfato, evitando un posterior deterioro de la función renal debido a una precipitación calcio/fósforo. En el estudio EFC4978, aleatorizado (1:1:1), multicéntrico, abierto, 275 pacientes adultos con leucemia, linfoma , y tumores sólidos malignos con riesgo de hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral (SLT) fueron tratados al menos con una dosis de rasburicasa. La edad promedio fue de 56 años, 62% eran hombres, 80% eran caucásicos, 66% con leucemia, 29% con linfoma, 18% con hiperuricemia (ácido único >7,5 mg/dl), y 92% presentaba alto riesgo de SLT al inicio del estudio. El alto riesgo de SLT se define como hiperuricemia maligna, o un diagnóstico de linfoma muy agresivo o leucemia. Los pacientes del Brazo A, recibieron rasburicasa durante 5 días (n=92). Los pacientes del Brazo B recibieron rasburicasa del día 1 al día 3 seguido de alopurinol oral del día 3 al día 5 (solapándose en el día 3: rasburicasa y alopurinol administrados aproximadamente con 12 horas de separación) (n=92). Los pacientes del Brazo C recibieron alopurinol oral durante 5 días (n=91). Rasburicasa fue administrada a dosis de 0,2 mg/kg/día, como perfusión de 30 minutos, una vez al día. Alopurinol fue administrado oralmente a dosis de 300 mg una vez al día. Los pacientes fueron elegidos si eran de alto riesgo, o riesgo potencial para SLT. El principal endpoint de este estudio fue la velocidad de respuesta del ácido único, definida como la proporción de pacientes con niveles de ácido único plasmático ≤7,5 mg/dl del día 3 al día 7 después del inicio del tratamiento antihiperuricémico. La velocidad de respuesta en los tres brazos de tratamiento fue la siguiente: 87% en el brazo A, 78% en el brazo B, y 66% en el brazo C. La velocidad de respuesta en el brazo A fue significativamente mayor que en el brazo C (p=0,0009); la velocidad de respuesta fue mayor para el brazo B comparado con el brazo C aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En Brazos A o B, no hubo pacientes con fracaso documentado del control de ácido único. En Brazo C, el 34% de los pacientes no tuvo respuesta a ácido único; 11% debido a la falta de control del ácido único y 4,4% debido a la necesidad de extender el tratamiento antihiperuricémico. En ambos Brazos que contienen rasburicasa, los niveles de ácido único fueron < 2 mg/dl en el 96% de pacientes a las 4 horas de la dosis en el día 1.

Propiedades farmacocinéticas: Después de una perfusión de rasburicasa a una dosis de 0,20 mg/kg/día, las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan a los 2-3 días. Se observó una acumulación mínima de rasburicasa (<1,3 veces) entre los días 1 y 5 de dosificación. En pacientes, el rango de volumen medio de distribución es de 110 a 127 ml/kg en pacientes pediátricos y de 75,8 a 138 ml/kg en pacientes adultos, lo cual es similar al volumen vascular fisiológico.
El clearence renal fue de aproximadamente 3,5 ml/h/kg y la semivida terminal media fue similar entre pacientes pediátricos y adultos y varió de 15,7 a 22,5 horas. El clearence renal se incrementa (aproximadamente 35%) y, por consiguiente, la exposición sistémica es más baja en niños y adolescentes que en adultos. La eliminación renal de la rasburicasa está considerada como una vía de eliminación minoritaria. Rasburicasa es una proteína, y por lo tanto: 1) no se espera que se una a proteínas, 2) se espera que la degradación metabólica siga la vía catabólica de las otras proteínas, es decir hidrólisis péptica, 3) no se esperan interacciones farmacológicas. Puesto que se prevé que el metabolismo ocurra por hidrólisis péptica, una función hepática alterada no afecta a la farmacocinética de la rasburicasa. En pacientes adultos, la exposición a rasburicasa, medida como AUC 0-24 hs y Cmáx tendió a incrementarse en un intervalo de dosis de 0,15 a 0,20 mg/kg. En adultos, la farmacocinética no se vio afectada por la edad, el género, las enzimas hepáticas basales ni el aclaramiento de creatinina. Un estudio cruzado comparativo reveló que después de la administración de rasburicasa a 0,15 o 0,20 mg/kg, los valores geométricos medios de aclaramiento de peso corporal normalizado, fueron aproximadamente 40% más bajos en japoneses (n=20) que en caucásicos (n=26).

Datos precínicos sobre seguridad: Los datos precínicos no revelan especial riesgo en humanos basándose en estudios farmacológicos de seguridad convencionales, en estudios de toxicidad con dosis repetidas y de genotoxicidad. Los estudios precínicos no pueden interpretarse debido a la presencia de urato-oxidasa endógena en los modelos animales estándares.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN: Fasturtec® debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas. **Fasturtec®** sólo debe utilizarse antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento. La dosis recomendada de **Fasturtec®** es de 0,20 mg/kg/día. Fasturtec® se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v) durante 30 minutos (ver "Instrucciones de uso y manipulación"). La duración del tratamiento con **Fasturtec®** podrá variar entre 5 y 7 días. La duración exacta debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido único y en el criterio médico.

Población pediátrica: Como no es necesario ningún ajuste, la dosis recomendada es de 0,20 mg/kg/día.

Poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal o hepática: no es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración: Fasturtec® se debe administrar bajo supervisión de un médico calificado en quimioterapia de neoplasias ematológicas. La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora. La solución de rasburicasa se debe perfundir durante 30 minutos. La solución de rasburicasa debe perfundirse por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la perfusión de quimioterápicos y la perfusión de rasburicasa. Para instrucciones de uso, ver "Instrucciones de uso y manipulación". Dado que rasburicasa podría degradar el ácido único in vitro, se deben tomar medidas especiales durante la manipulación de la muestra para determinación del ácido único en el plasma, ver "Instrucciones de uso y manipulación".

Instrucciones de uso y manipulación: Rasburicasa debe reconstituirse con el solvente suministrado y diluirse posteriormente sólo con una solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v).

Reconstitución de la solución: Añadir el contenido de una ampolla de solvente a un frasco ampolla conteniendo rasburicasa y mezclar girándolo muy suavemente bajo condiciones asépticas controladas y validadas. No agitar. Examinar visualmente antes de su uso. Sólo se utilizarán las soluciones trasparentes, sin partículas. De un solo uso. Toda solución no utilizada deberá desecharse. El solvente no contiene conservantes, por tanto, la solución reconstituida deberá diluirse bajo condiciones asépticas controladas.

Dilución antes de la perfusión: La cantidad necesaria de solución (según el peso del paciente) debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9% p/v) hasta obtener un volumen total de 50 ml. La solución reconstituida no contiene conservantes, por tanto, la solución diluida deberá perfundirse inmediatamente.

Perfusión: La solución final deberá perfundirse durante 30 minutos.

Manipulación de las muestras: En caso de que tenga que monitorizarse el ácido único, deberá seguirse el siguiente procedimiento de manipulación de las muestras, para evitar la degradación in vitro. El ácido único debe analizarse en plasma. La sangre debe recogerse en tubos prerefrigerados que contengan heparina como anticoagulante. Las muestras deben sumergirse en un baño de agua/hielo. Las muestras de plasma deberán prepararse por centrifugación en una centrífuga previamente refrigerada (4°C). Por último, el plasma debe mantenerse en un baño de agua/hielo y analizar el ácido único en las 4 horas siguientes.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Deficiencia de G6PD y otras alteraciones metabólicas celulares que causan anemia hemolítica. El peróxido de hidrógeno es el producto derivado de la conversión del ácido único en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos.

ADVERTENCIAS Rasburicasa, como otras proteínas, puede inducir respuestas alérgicas en seres humanos, incluyendo anafilaxis y/o shock anafiláctico con potencial desenlace fatal. La experiencia clínica con **Fasturtec®** demuestra que los pacientes deberán monitorizarse estrechamente al inicio de la aparición de los reacciones adversas de tipo alérgico, especialmente reacciones graves de hiersensibilidad incluyendo anafilaxia (ver "Reacciones adversas"). Si se produce una reacción alérgica severa, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente y se debe iniciar un tratamiento adecuado. Actualmente, no hay suficientes datos disponibles en pacientes que hayan sido tratados previamente con **Fasturtec®** como para recomendar ciclos de tratamiento múltiples. Se han detectado anticuerpos antirasburicasa en pacientes tratados y en voluntarios sanos. Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían rasburicasa. No se sabe si los pacientes con déficit de metahemoglobina reductasa o de otras enzimas con actividad antioxidante, se incrementa el riesgo de metahemoglobinemia. Se debe interrumpir el tratamiento de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas (Ver "Reacciones Adversas"). Se han notificado casos de hemólisis en pacientes tratados con rasburicasa. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente discontinuado y se deben iniciar las medidas adecuadas (Ver "Reacciones Adversas"). No se recomienda el uso de Fasturtec® en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

PRECAUCIONES: Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergia atópica. La administración de **Fasturtec®** reduce los niveles de ácido único por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollo de un deterioro de la función renal causado por la precipitación de cristales de ácido único en los túbulos renales, siendo esta precipitación debida a una hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. **Fasturtec®** no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por lo que, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. **Fasturtec®** no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas. No hay datos disponibles para recomendar el uso secuencial de rasburicasa y alopurinol.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: No se está llevando a cabo ningún estudio de interacciones. Al ser la rasburicasa una enzima, son improbables las interacciones farmacológicas.

Embarazo: No hay datos clínicos disponibles de exposición a rasburicasa de mujeres embarazadas.. No se pudieron interpretar los resultados en los estudios precínicos a causa de la presencia de urato oxidasa endógena en los modelos estándar con animales. **Fasturtec®** sólo debe usarse durante el embarazo si fuera estrictamente necesario, debido a que no se puede descartar los efectos teratogénicos de la rasburicasa. No se recomienda el uso de **Fasturtec®** en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo.

Lactancia: Se desconoce si la rasburicasa se excreta en la leche materna. Como proteína, la dosis que se espera que pase a lactantes es muy baja. Durante el tratamiento con **Fasturtec®**, se debe valorar la ventaja de la lactancia frente al riesgo potencial para el lactante.

Fertilidad: No hay datos sobre el efecto de la rasburicasa en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS: Debido a que **Fasturtec®** se administra concomitantemente como tratamiento de soporte de quimioterapia citoreductora de neoplasia malignas avanzadas en estado avanzado, es de esperar una alta incidencia de efectos adversos debidos tanto a la enfermedad subyacente como al tratamiento concomitante. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, y diarrea. En ensayos clínicos, los trastornos hematológicos tales como hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia fueron poco frecuentemente causados por **Fasturtec®**. Se han observado, en algunas poblaciones de riesgo tal como la de los pacientes con deficiencia en G6PDH, casos de anemia hemolítica o metahemoglobinemia, debido a que en la conversión enzimática del ácido único en alantoína por la rasburicasa se produce peróxido de hidrógeno. Se enumeran las reacciones adversas posiblemente atribuibles a Fasturtec notificadas en los ensayos clínicos, según el sistema de clasicación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención MedDRA: muy común: ³10%; Común: ≥1 y <10%; Poco común: ≥0,1 y <1%; Rara: ≥0,01 y <0,1%; Muy rara: <0,01%; Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Ensayos clínicos para registro: Efectos indeseables, todos los grados, posiblemente atribuibles a rasburicasa:

- *Trastornos del Sistema Nervioso:* Muy común: cefalea (Grado 3/4: poco común)
- *Trastornos gastrointestinales:* Común: vómitos (Grado 3/4: común); nauseas (Grado 3/4: común), diarrea (Grado 3/4: poco común).
- *Trastornos generales y condición del sitio de administración*
Muy Común: fiebre (Grado 3/4: común)

Reportes post-comercialización:
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Poco común: hemólisis, que podría estar relacionada con la deficiencia de G6PD, metahemoglobinemia.
- *Trastornos del Sistema Inmune:* Común: reacciones alérgicas, incluyendo rash y urticaria principalmente. Se han reportado casos de rinitis, broncoespasmo, hipotensión, anafilaxis y/o shock anafiláctico con potencial desenlace fatal.
- *Trastornos del Sistema Nervioso:* Poco común: convulsiones (frecuencia estimada a partir de ensayos clínicos pivotales)
Frecuencia desconocida: contracciones musculares involuntarias.

SOBREDOSIFICACIÓN: Signos y síntomas: Según el mecanismo de acción de **Fasturtec®**, una sobredosis dará lugar a niveles plasmáticos bajos o no detectables de ácido único y un aumento de la producción de peróxido de hidrógeno.

Tratamiento: Aquellos pacientes en los que se sospeche haber administrado una sobredosis, se les deberá monitorizar la aparición de hemólisis e iniciar medidas generales de soporte, ya que no se ha identificado ningún antídoto específico para **Fasturtec®**.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LÉANSE AL FINAL DEL PROSPECTO).

Incompatibilidades: Este producto no debe mezclarse con ningún otro fármaco. La solución de rasburicasa deberá perfundirse por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad farmacológica. Si no puede utilizarse una vía alternativa, la vía debe lavarse con solución salina entre la perfusión de quimioterápicos y la perfusión de rasburicasa. No debe utilizarse ningún filtro durante la perfusión. No utilizar ninguna solución de glucosa para dilución, debido a la potencial incompatibilidad.

PRESENTACIÓN: Envases con 1 y 3 frascos ampolla acompañados de 1 y 3 ampollas solventes.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Frasco ampolla con polvo: conservar a una temperatura de entre 2°C - 8°C (en heladera). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Precauciones especiales de conservación: Se recomienda el uso inmediato después de la reconstitución o dilución. No obstante, se ha demostrado que la estabilidad, tanto después de la reconstitución como de la dilución, es de 24 horas 2 - 8 °C.

No usar si el precinto de seguridad no está intacto.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: Sanofi S.p.A., Località Valcanello 03012 Anagni (FR), ITALIA

Importado y comercializado por:
sanofi-aventis Argentina S.A.
Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: 011 4732 5000
www.sanofi.com.ar
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 50437
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694 /(011) 4962-6666 /2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 /4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 /4801-7767

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última revisión: CCDS-V6_Fasturtec_PI_sav002/Sep17 - Aprobado por Disposición ANMAT Nº.....