

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fasturtec es un enzima recombinante urato-oxidasa obtenida a partir de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificada. Rasburicasa es una proteína tetramérica con subunidades idénticas con un peso 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) corresponde a la actividad del enzima que transforma un  $\mu\text{mol}$  de ácido úrico en alantoína por minuto en las siguientes condiciones:  $+30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  tampón TEA pH 8,9.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado estéril).

El polvo es blanco o blanquecino, de aspecto aglomerado o no.

El disolvente es un líquido transparente e incoloro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

Fasturtec sólo se debe utilizar 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%) durante 30 minutos (ver sección 6.6).

La duración del tratamiento con Fasturtec puede ser de hasta 7 días, la duración exacta se debe basar en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico 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 cualificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas.

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 se debe perfundir por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad de los medicamentos. Si no se puede utilizar una vía alternativa, la vía se debe lavar con solución salina entre la perfusión de quimioterápicos y la de rasburicasa. Para las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Dado que la rasburicasa puede degradar el ácido úrico *in vitro*, se deben tomar precauciones especiales durante la manipulación de la muestra para determinación del ácido úrico en el plasma, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Deficiencia de G6PDH y otros trastornos metabólicos celulares que se conoce que causan anemia hemolítica.

El peróxido de hidrógeno es un subproducto derivado de la conversión del ácido úrico 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.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Rasburicasa, como otras proteínas, tiene potencial para inducir respuestas alérgicas en seres humanos, tales como anafilaxis, incluyendo shock anafiláctico, con potencial desenlace mortal. La experiencia clínica con Fasturtec demuestra que los pacientes se deben monitorizar estrechamente por aparición de reacciones adversas de tipo alérgico, especialmente reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia (ver sección 4.8). En caso de reacción alérgica grave, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente y se debe iniciar una terapia adecuada.

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

Actualmente no hay suficientes datos en pacientes que hayan sido tratados repetidamente con Fasturtec como para recomendar múltiples ciclos de tratamiento. Se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa tras el tratamiento en pacientes y en voluntarios sanos.

Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían tratamiento con Fasturtec. Se debe interrumpir el tratamiento con Fasturtec de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de hemólisis en pacientes que recibían tratamiento con Fasturtec. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente y se deben iniciar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

La administración de Fasturtec reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollar un fallo renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales derivada de la hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. Fasturtec no es directamente efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por tanto, los pacientes deben ser estrechamente

monitorizados.

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

Para asegurar una determinación exacta del ácido úrico en plasma durante el tratamiento con Fasturtec, se debe seguir un procedimiento estricto de manipulación de muestras (ver sección 6.6).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones. Al ser la rasburicasa una enzima, sería un candidato poco probable para las interacciones farmacológicas.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos del uso de la rasburicasa en mujeres embarazadas. No se pudieron interpretar los resultados en los estudios preclínicos 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Fasturtec se administra concomitantemente como tratamiento de soporte de la quimioterapia citorrreductora de neoplasias malignas avanzadas, por lo que es difícil valorar la causalidad de las reacciones adversas, debido a la alta incidencia de efectos adversos esperados tanto por la enfermedad subyacente como por el 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 úrico 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 clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención MedDRA: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Listado tabulado de las reacciones adversas

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			- Hemólisis - Anemia hemolítica - Metahemoglobinemia		
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		-Alergia / reacciones alérgicas (erupciones cutáneas y urticaria)	- Reacciones graves de hipersensibilidad	- Anafilaxis	- Shock anafiláctico*
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	- Cefalea+		- Convulsión**		-Contracción muscular involuntaria**
<b>Trastornos vasculares</b>			- Hipotensión		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			- Broncoespasmo	-Rinitis	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	- Diarrea+ - Vómitos++ - Náuseas++				
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	- Fiebre++				

\* Shock anafiláctico con potencial desenlace mortal

\*\* Derivados de la experiencia poscomercialización

+ Poco frecuente G3/4

++ Frecuente G3/4

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

**4.9 Sobredosis**

Según el mecanismo de acción de Fasturtec, una sobredosis dará lugar a niveles plasmáticos bajos o no detectables de ácido úrico y a un aumento de la producción de peróxido de hidrógeno. Por tanto, si se sospecha que un paciente haya podido recibir una sobredosis, se debe monitorizar la aparición de hemólisis y se deben iniciar medidas generales de soporte, ya que no se ha identificado ningún antídoto específico para Fasturtec.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos, código ATC: V03AF07.

#### Mecanismo de acción

En seres humanos, el ácido úrico es el último producto de la vía catabólica de las purinas. El aumento agudo de los niveles plasmáticos de ácido úrico durante la quimioterapia citorreductora que conlleva una lisis masiva de células tumorales puede conducir a la insuficiencia e incluso fallo renal, debido a la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales. La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, 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 hemólisis por déficit de G6PDH y en pacientes con anemia congénita.

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

#### Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico comparativo de fase III aleatorizado, realizado en 52 pacientes pediátricos, 27 pacientes fueron tratados con rasburicasa a la dosis recomendada de 0,20 mg/kg/día, intravenosamente, de 4 a 7 días (< 5 años: n=11; 6-12 años: n=11; 13-17 años: n=5), y 25 pacientes con dosis diarias de alopurinol oral, de 4 a 8 días. Los resultados mostraron 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 la variación porcentual media de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico desde el nivel basal en el grupo de Fasturtec (-86,0%), comparado con el grupo de alopurinol (-12,1%).

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

En un estudio aleatorizado (1:1:1), multicéntrico, abierto, 275 pacientes adultos con leucemia y linfoma con riesgo de hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral (SLT) fueron tratados con rasburicasa a dosis de 0,2 mg/kg/día, intravenosamente, durante 5 días (brazo A: n=92), rasburicasa a dosis de 0,2 mg/kg/día, intravenosamente, del día 1 al día 3 seguido de alopurinol oral a dosis de 300 mg una vez al día del día 3 al día 5 (solapándose en el día 3: rasburicasa y alopurinol administrados por separado aproximadamente 12 horas) (brazo B: n=92), o alopurinol oral a dosis de 300 mg una vez al día durante 5 días (brazo C: n=91). La velocidad de respuesta del ácido úrico (proporción de pacientes con niveles de ácido úrico plasmático  $\leq 7,5$  mg/dl del día 3 al día 7 después del inicio del tratamiento antihiperuricémico) fue del 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. Los niveles de ácido úrico fueron < 2 mg/dl en el 96% de pacientes en los dos brazos que contenían rasburicasa y en el 5 % de pacientes en el brazo alopurinol a las 4 horas de la dosis en el día 1. Los resultados de seguridad de los pacientes tratados con Fasturtec en el Estudio EFC4978 fueron consistentes con el perfil de reacciones adversas observadas en estudios clínicos previos con pacientes predominantemente pediátricos.

En ensayos clínicos pivotaes, se trataron 246 pacientes pediátricos (edad media 7 años, intervalo de 0 a 17) con rasburicasa a dosis de 0,15 mg/kg/día o 20 mg/kg/día durante 1 a 8 días (principalmente de 5 a 7 días). Los resultados de eficacia en 229 pacientes evaluables mostraron una tasa de respuesta total (normalización en plasma de los niveles de ácido úrico) del 96,1%. Los resultados de seguridad en 246 pacientes fueron consistentes con el perfil de reacciones adversas en la población total. En estudios de seguridad a largo plazo, un análisis de datos de 867 pacientes pediátricos (edad media 7,3 años, intervalo de 0 a 17) tratados con rasburicasa a 0,20 mg/kg/día durante 1 a 24 días (principalmente de 1 a 4 días) mostró conclusiones consistentes con los ensayos clínicos pivotaes en términos de eficacia y seguridad.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de rasburicasa se evaluó tanto en pacientes pediátricos como en adultos, con leucemia, linfoma u otras neoplasias hematológicas malignas.

### Absorción

Después de una perfusión de rasburicasa a una dosis de 0,20 mg/kg/día, las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan a los 2 - 3 días. Se observó un acumulación mínima de rasburicasa (< 1,3 veces) entre los días 1 y 5 de dosificación.

### Distribución

El rango del volumen medio de distribución es de 110 - 127 ml/kg en pacientes pediátricos y de 75,8 a 138 ml/kg en pacientes adultos, respectivamente, lo cual es similar al volumen vascular fisiológico.

### Metabolismo

La rasburicasa es una proteína, y por tanto: 1) no se espera que se una a proteínas, 2) se espera que la degradación metabólica siga la ruta de degradación metabólica de otras proteínas, es decir hidrólisis péptica, 3) es poco probable que sea candidata para interacciones medicamento-medicamento.

### Eliminación

El aclaramiento renal fue de aprox. 3,5 ml/h/kg. La semivida terminal media fue similar entre pacientes pediátricos y adultos y varió de 15,7 a 22,5 horas. El aclaramiento renal es mayor (aprox. 35%) y, por consiguiente, la exposición sistémica más baja en niños y adolescentes que en adultos. La eliminación renal de la rasburicasa está considerada como una vía de eliminación minoritaria.

### Poblaciones especiales

En adultos ( $\geq$  18 años), la edad, sexo, enzimas hepáticas basales y aclaramiento de creatinina no tuvieron impacto en la farmacocinética de la rasburicasa. Un estudio cruzado de comparación reveló que después de la administración de rasburicasa a 0,15 o 0,20 mg/kg, los valores medios geométricos de aclaramiento normalizado al peso corporal fue aproximadamente un 40% más bajo en japoneses (n=20) que en caucásicos (n=26).

Puesto que se prevé que el metabolismo ocurra por hidrólisis péptica, la insuficiencia hepática no debería afectar a la farmacocinética de la rasburicasa.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. La presencia de urato-oxidasa endógena en los modelos animales estándar dificulta la interpretación

de los resultados de los estudios no clínicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Polvo:

alanina

manitol

fosfato disódico dodecahidrato

fosfato disódico dihidrato

dihidrógeno fosfato sódico dihidrato

Disolvente:

poloxámero 188

agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Este producto no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

La solución de rasburicasa se debe perfundir por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los agentes quimioterapéuticos para evitar cualquier tipo de incompatibilidad. Si no se puede utilizar una vía alternativa, la vía se debe lavar con solución salina entre la perfusión de agentes quimioterapéuticos y la de rasburicasa.

No se debe utilizar ningún filtro durante la perfusión.

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

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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 entre +2°C y +8°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Polvo en vial: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Fasturtec se presenta en envases con:

3 viales de 1,5 mg de rasburicasa y 3 ampollas de 1 ml de disolvente. El polvo se presenta en viales de vidrio transparente de 3 ml (tipo I) con un tapón de caucho y el disolvente en una ampolla de vidrio transparente (tipo I) de 2 ml.

1 vial de 7,5 mg de rasburicasa y 1 ampolla de 5 ml de disolvente. El polvo se presenta en viales de vidrio transparente de 10 ml (tipo I) con un tapón de caucho y el disolvente en una ampolla de vidrio transparente (tipo I) de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Rasburicasa se debe reconstituir con el volumen completo de la ampolla de disolvente proporcionada (vial con 1,5 mg de rasburicasa a reconstituir con la ampolla de disolvente de 1 ml; vial con 7,5 mg de rasburicasa a reconstituir con la ampolla de disolvente de 5 ml). Tras la reconstitución, se obtiene una solución con una concentración de 1,5 mg/ml de rasburicasa que se tendrá que diluir en una solución intravenosa de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9%).

### Reconstitución de la solución:

Añadir el contenido de una ampolla de disolvente al vial conteniendo rasburicasa y mezclar girándolo muy suavemente bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

No agitar.

Examinar visualmente antes de su uso. Sólo se deben utilizar las soluciones transparentes e incoloras, sin partículas.

De un solo uso. Todo resto de solución no utilizada debe desecharse.

El disolvente no contiene conservantes, por tanto, la solución reconstituida se debe diluir bajo condiciones asépticas controladas.

### Dilución antes de la perfusión:

El volumen requerido de solución reconstituida depende del peso corporal del paciente. Puede ser necesario el uso de varios viales para obtener la cantidad de rasburicasa requerida para una administración. El volumen requerido de solución reconstituida, obtenido a partir de uno o varios viales, se debe diluir posteriormente con una solución de cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%) para obtener un volumen total de 50 ml. La concentración en rasburicasa de la solución final para perfusión depende del peso corporal del paciente.

La solución reconstituida no contiene conservantes, por tanto, la solución diluida se debe perfundir inmediatamente.

### Perfusión:

La solución final se deberá perfundir durante 30 minutos.

### Manipulación de las muestras:

En caso de que se tenga que monitorizar los niveles de ácido úrico, se debe seguir rigurosamente el siguiente procedimiento de manipulación de las muestras, para evitar la degradación del analito *ex vivo*. La sangre se debe recoger en tubos prerrefrigerados que contengan heparina como anticoagulante. Las muestras se deben sumergir en un baño de agua/hielo. Las muestras de plasma se deben preparar por centrifugación en una centrífuga previamente refrigerada (4 °C). Por último, el plasma se debe mantener en un baño de agua/hielo y la determinación del ácido úrico se debe realizar en las 4 horas siguientes.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paris  
Francia



**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/170/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 23 de Febrero de 2001

Fecha de la última revalidación: 23 de Febrero de 2006

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.