

Fasturtec

M R EF**Sanofi AB**

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning 1,5 mg/ml

(Pulvret är vita till benvita krossade eller hela korn.
Spädningsvätskan är klar och färglös.)

Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling.

Aktiv substans:

Rasburikas

ATC-kod:

V03AF07

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-05-13.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Indikationer

Behandling samt profylax av akut hyperurikemi för att förhindra akut njursvikt hos vuxna, samt barn och ungdomar (i åldern

0-17 år) med hematologiska maligniteter med stor tumörbörda och risk för snabbt tumorsönderfall vid initiering av kemoterapi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Omvandlingen av urinsyra till allantoin resulterar i bildning av väteperoxid som biprodukt. För att förhindra eventuell hemolytisk anemi inducerad av väteperoxid är rasburikas därför kontraindikerad hos patienter med Glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD) brist och övriga metabola rubbningar som är kända för att kunna orsaka hemolytisk anemi.

Dosering

Dosering

Fasturtec skall endast användas omedelbart före eller i samband med initiering av kemoterapibehandling eftersom det för tillfället inte finns tillräckligt med information för att kunna rekommendera multipla behandlingscykler.

Den rekommenderade dosen av Fasturtec är 0,20 mg/kg/dag. Fasturtec ges som intravenös infusion under 30 minuter en gång per dag i 50 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Behandlingstiden med Fasturtec kan vara upp till 7 dagar, den exakta behandlingstiden bör baseras på adekvat övervakning av urinsyranivåerna i plasma och klinisk bedömning.

Pediatriisk population

Eftersom ingen dosjustering är nödvändig är den rekommenderade dosen 0,20 mg/kg/dag.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion: Ingen dosjustering krävs.

Administreringsätt

Fasturtec bör administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling med kemoterapi vid hematologiska maligna tillstånd.

Administrering av rasburikas kräver ingen förändring av tidpunkt eller schema för initiering av kemoterapi.

Rasburikaslöningen skall infunderas under 30 minuter.

Rasburikaslösningen bör infunderas genom en annan kanal än den som används för infusion av kemoterapeutiska medel för att förhindra eventuell läkemedelsinkompatibilitet. Om det inte är möjligt att använda olika kanaler bör kanalen sköljas med fysiologisk natriumkloridlösning mellan infusion av cytostatika och rasburikas. För anvisningar angående beredning och spädning av läkemedlet före användning, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskild försiktighet måste iakttas vid provhantering vid mätning av urinsyra i plasma eftersom rasburikas kan degradera urinsyra *in vitro*, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Det är möjligt att rasburikas, liksom andra proteiner, kan inducera allergiska reaktioner hos människor, som anafylaxi, inklusive anafylaktisk chock med potentiellt dödlig utgång. Klinisk erfarenhet av Fasturtec visar att patienterna bör observeras noga med avseende på biverkningar av allergiskt slag, speciellt svåra överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi (se avsnitt Biverkningar). I fall med allvarlig allergisk reaktion skall behandling med Fasturtec omedelbart och permanent avbrytas och lämplig terapi initieras.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med anamnes på atopiska tillstånd.

För närvarande finns inte tillräcklig erfarenhet av upprepad behandling för att rekommendera flera behandlingscykler. Antikroppar mot rasburikas har observerats hos behandlade patienter och friska frivilliga.

Methemoglobinemi har rapporterats hos patienter som behandlas med Fasturtec. Behandling med Fasturtec skall omedelbart och permanent avbrytas hos patienter som har utvecklat methemoglobinemi, och lämpliga åtgärder skall vidtas (se avsnitt Biverkningar).

Hemolys har rapporterats hos patienter som behandlas med Fasturtec. I sådant fall skall behandlingen omedelbart och permanent avbrytas och lämpliga åtgärder skall vidtas (se avsnitt Biverkningar).

Administrering av Fasturtec sänker urinsyranivåerna till under de normala. Detta minskar risken för utfällning av urinsyrakristaller i

njurtubuli. Sönderfall av tumörvävnad resulterar även i hyperfosfatemi, hyperkalemi och hypokalcemi. Noggran övervakning av dessa parametrar krävs eftersom Fasturtec inte är effektiv mot rubbningar av dessa slag.

Fasturtec har inte undersökts hos patienter med hyperurikemi i samband med myeloprolifererande sjukdomar.

För att säkerställa noggrann mätning av urinsyrenivå i plasma under behandling med Fasturtec måste en strikt procedur för provhantering följas (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Detta läkemedel innehåller upp till 10,5 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 0,53 % av det maximala dagliga intag av 2 g natrium WHO rekommenderar för en vuxen.

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namn och batchnummer för den administrerade produkten tydligt registreras.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Då rasburikas är ett enzym, är det osannolikt att det interagerar med andra läkemedel.

Graviditet

Det finns inga data beträffande användningen av rasburikas till gravida kvinnor. Resultat från djurstudier kan inte tolkas på grund av närvaron av endogena uratoxidaser i standarddjurmodeller. Fasturtec bör endast användas under graviditet om det är absolut

nödvändigt eftersom man inte kan bortse ifrån rasburikas teratogena effekter. Fasturtec rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder utan att preventivmedel används.

Amning

Det är okänt om rasburikas utsöndras i modersmjölk. Eftersom det är ett protein förväntas dosen för barnet vara mycket låg. Under behandling med FASTURTEC ska fördelen med amning vägas mot möjlig risk för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data angående effekten av rasburikas på fertiliteten.

Trafik

Inga studier har utförts beträffande effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Fasturtec ges samtidigt som stödbehandling till kemoterapi av framskridna maligna tillstånd. Orsakssambanden för biverkningar är därför svåra att bedöma eftersom en signifikant andel av biverkningarna förväntas bero på den underliggande sjukdomen och dess behandling.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var illamående, kräkning, huvudvärk, feber och diarré.

I kliniska studier har hematologiska störningar såsom hemolys, hemolytisk anemi och methemoglobinemi orsakats av Fasturtec i mindre vanliga fall. Den av rasburikas orsakade enzymatiska spjälkningen av urinsyra till allantoin producerar väteperoxid.

Hemolytisk anemi och methemoglobinemi har observerats särskilt i riskgrupper såsom personer med G6PD-brist.

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som möjligen kan tillskrivas Fasturtec är listade nedan efter organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande MedDRA termer som: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ till $> 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$); mycket ovanlig ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell över biverkningar

MedDRA klassificering av organ system	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			- Haemolys - Haemolytisk anemi - Methemoglobinemi		
Immunsystemet		-Allergi/allergiska reaktioner	- Allvarliga överkänslighetsreaktioner	-Anafylaxi	-Anafylaktisk chock [*]

		(utslag och urtikar ia)			
Centrala och perifer a nervsystemet	- Huvudvärk +		- Konvulsion **		- Ofrivillig muskelkon traktion**
Blodkärl			- Hypotens ion		
Andningsvägar, bröstkorg och media stinum			- Bronkosp asm	- Rhinit	
Magtarmk analen	- Diarré ⁺ - Kräkningar ++ - Illamåend e ⁺⁺				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre ringsställe t	- Feber ⁺⁺				

* Anafylaktisk chock inklusive potentiell dödlig utgång

** Erfarenheter efter lansering

+ Mindre vanliga G3/4

++ Vanliga G3/4

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

I enlighet med Fasturtecs verkningsmekanism kommer en överdos att leda till låg eller icke detekterbar koncentration av urinsyra i plasma och ökad produktion av väteperoxid. Patienter som misstänks ha fått en överdos bör observeras med avseende på hemolys och allmänna stödåtgärder initieras eftersom ingen specifik antidot mot Fasturtec har identifierats.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Hos människor är urinsyra det sista steget i purinernas katabolism. Den akuta ökningen i plasmanivåer av urinsyra till följd av cellsönderfall vid maligna sjukdomar och under kemoterapi, kan leda till minskad njurfunktion och njursvikt, på grund av utfällning av urinsyrakristaller i njurtubuli. Rasburikas är ett mycket effektivt urikolytiskt ämne som katalyserar den enzymatiska oxidationen av urinsyra till allantoin, ett vattenlösligt ämne som utsöndras lätt via njurarna.

Enzymatisk oxidation av urinsyra resulterar i produktion av väteperoxid. De förhöjda väteperoxid nivåerna kan elimineras via endogena antioxidanter och en ökad risk för hemolys föreligger endast hos patienter med G6PD-brist och medfödda anemitillstånd.

Hos friska frivilliga har en markerad dosrelaterad minskning av urinsyranivåerna i plasma observerats över dosintervallet 0,05 mg/kg till 0,20 mg/kg av Fasturtec.

Klinisk effekt och säkerhet

En randomiserad jämförande fas III-studie utförd på 52 pediatrika patienter, av vilka 27 patienter behandlades med den rekommenderade dosen av rasburikas på 0,20 mg/kg/dag intravenöst i 4 till 7 dagar (< 5 år: n=11; 6-12 år: n=11; 13-17 år: n=5) och 25 patienter med daglig oral dos av allopurinol i 4 till 8 dagar. Resultaten visar en signifikant snabbare insatt effekt hos Fasturtec jämfört med allopurinol. Fyra timmar efter den första dos en syns en signifikant skillnad i medelförändringen mätt i procent urinsyrakoncentration i plasma ($p < 0,0001$) vid baslinjen i Fasturtec gruppen (-86,0%) jämfört med allopurinolgruppens (-12,1%).

Tiden fram till normalisering av urinsyra hos patienter med förhöjda urinsyrenivåer är fyra timmar för Fasturtec och 24 timmar för allopurinol. Dessutom åtföljs den snabba kontrollen över urinsyra av en förbättring av njurfunktionen i denna grupp. Detta ger en mer effektiv elimination av fosfat från serum och förhindrar utfällning av kalcium/fosfor kristaller i njurarna som annars skulle försämra njurfunktionen ytterligare.

I en randomiserad (1:1:1) öppen multi-centerstudie behandlades 275 vuxna patienter med leukemi och lymfom i riskzonen för hyperurikemi och tumörlyssyndrom (TLS) med antingen rasburikas med dosen på 0,2 mg/kg/dag intravenöst, i 5 dagar (arm A: n = 92) eller rasburikas med dosen 0,2 mg/kg/ dag intravenöst, från dag 1 till dag 3 följt av oralt allopurinol med dosen 300 mg en gång per dag från dag 3 till dag 5 (överlappning på dag 3: rasburikas och allopurinol administrerades med ca 12 timmars mellanrum) (arm B: n = 92), eller oralt allopurinol med dosen 300 mg en gång dagligen under 5 dagar (arm C: n = 91). Svansfrekvensen vad gäller urinsyra (andelen patienter med urinsyranivåer i plasma $\leq 7,5$ mg/dl från dag 3 till dag 7 efter initiering av behandling mot hyperurikemi) var 87% i arm A, 78% i arm B och 66% i arm C. Svansfrekvensen i arm A var betydligt högre än i arm C ($p = 0,0009$), svansfrekvensen var högre för arm B jämfört med arm C, även om denna skillnad inte var statistiskt signifikant. Fyra timmar efter dosen dag 1 var urinsyranivåer <2 mg/dl hos 96% av patienterna i de två armar som innehöll rasburikas och hos 5% av patienterna i allopurinolarmen. Säkerhetsresultaten hos patienter som behandlats med Fasturtec i studie EFC4978 överensstämde med biverkningsprofilen som observerats i tidigare kliniska studier med huvudsakligen barn.

246 pediatriiska patienter (medelålder 7 år, åldersgrupp mellan 0 till 17 år) behandlades med rasburikas i pivotala kliniska studier i doser om 0,15 mg/kg/dag eller 0,20 mg/kg/dag i 1 till 8 dagar (främst 5 till 7 dagar). Effektsresultat hos 229 evaluerbara patienter visade en total respons (normalisering av plasmaurinsyranivåer) på 96,1%. Säkerhetsdata från 246 patienter överensstämde med biverkningsprofilen i den totala populationen.

Långtidssäkerhetsstudier genom analys av data från 867 pediatriiska patienter (medelålder 7,3 år, åldersgrupp mellan 0 till 17 år) som behandlades med 0,20 mg/kg/dag rasburikas i 1 till 24 dagar (främst 1 till 4 dagar) var i enlighet med de pivotala kliniska studierna gällande effekt och säkerhet.

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för rasburikas har utvärderats hos både barn och vuxna patienter med leukemi, lymfom eller andra hematologiska maligniteter.

Absorption

Då rasburikas ges som infusion av dosen 0,20 mg/kg/dag, nås steady state under behandlingsdag 2-3. Minimal ackumulation av rasburikas (<1,3 gånger) observerades mellan dag 1 och 5 under behandlingen.

Distribution

Distributionsvolymens medelvärde var mellan 110-127 ml/kg hos barn och från 75,8 till 138 ml/kg hos vuxna patienter vilket motsvarar den fysiologiska kärivolymen.

Metabolism

Rasburikas är ett protein och på grund av det: 1) förväntas det inte att binda till proteiner, 2) förväntas det metaboliseras via andra proteiners nedbrytningsvägar, d v s peptidhydrolys, 3) anses interaktioner med andra läkemedel vara osannolika.

Eliminering

Clearance av rasburikas är cirka 3,5 ml/h/kg. Medelvärdet för den terminala halveringstiden var likvärdig hos barn och vuxna patienter och sträckte sig mellan 25,7 till 22,5 timmar. Clearance var högre (cirka 35%) hos barn och ungdomar än hos vuxna, vilket leder till lägre systemexponering. Renal utsöndring av rasburikas anses vara av mindre betydelse för rasburikas clearance.

Speciella patientgrupper

Hos vuxna (>18 års ålder) påverkade ålder, kön, baslinjen för leverenzymerna och kreatininclearance inte farmakokinetiken för rasburikas. En jämförande korsstudie visade att det efter administrering av rasburikas med doserna 0,15 eller 0,20 mg/kg var medelvärdet av kroppsvikts-normaliserat clearance cirka 40% lägre hos Japaner (n=20) jämför med kaukasier (n=26).

Då metaboliseringen förmodas ske via peptidhydrolys, förväntas ingen effekt av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Endogent uratoxid i standard djurmodeller förhindrar tolkning av resultat från icke-klinska studier.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Fasturtec är ett rekombinant uratoxidas enzym tillverkat av en genetiskt modifierad stam av *Saccharomyces cerevisiae*.

Rasburikas är ett tetrameriskt protein med identiska subenheter med en molekylvikt av 34 kDa.

Efter beredning innehåller 1 ml av Fasturtec koncentrat 1,5 mg rasburikas.

1 mg motsvarar 18,2 enzymenheter (EAU)*.

*En enzymenhet motsvarar den mängd enzymaktivitet som omvandlar 1 mikromol av urinsyra till allantoin per minut under standardiserade betingelser: +30°C ± 1°C TEA buffert pH 8,9.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 1,5 mg/ml injektionsflaska innehåller 0,091 mmol natrium, vilket motsvarar 2,1 mg natrium och 7,5mg/5 ml injektionsflaska innehåller 0,457 mmol natrium, vilket motsvarar 10,5 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

alanin

mannitol

dinatriumfosfatdodekahydrat

dinatriumfosfatdihydrat

natriumdivätefosfatdihydrat

Spädningsvätska:

poloxamer 188

vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering. Rasburikaslösningen bör infunderas genom en annan kanal än den som används för infusion av kemoterapeutiska medel för att förhindra eventuell läkemedelsinkompatibilitet. Om detta inte är möjligt bör kanalen sköljas med fysiologisk natriumkloridlösning mellan infusion av kemoterapeutiska medel och rasburikas. Inget filter bör användas för infusionen. Använd inte glukoslösning för utspädning på grund av möjlig inkompatibilitet.

Miljöpåverkan

Rasburikas

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter beredning eller utspädning rekommenderas omedelbar användning. Stabilitet har emellertid visats för 24 timmar mellan +2°C och 8°C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Pulvret i injektionsflaskan: förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Rasburikas skall beredas med hela volymen av den bifogade ampullen med spädningsvätska (1,5 mg rasburikas injektionsflaska bereds med ampullen med 1 ml spädningsvätska; 7,5 mg rasburikas injektionsflaska bereds med ampullen med 5 ml spädningsvätska). Beredningen ger en lösning med en koncentration på 1,5 mg/ml rasburikas som sedan späds med natriumkloridlösning för intravenöst bruk 9 mg/ml (0,9%).

Beredning av lösning:

Tillsätt innehållet av en ampull med spädningsvätska till en injektionsflaska innehållande rasburikas och blanda genom att föra runt försiktigt under aseptiskt kontrollerade och validerade former. Skaka inte.

Inspektera visuellt före användning. Endast en klar och färglös lösning utan partiklar skall användas.

Medicinen skall användas endast en gång. Oanvänd lösning skall kasseras.

Spädningsvätskan innehåller inga konserveringsmedel varför den beredda lösningen skall spädas ut under aseptiskt kontrollerade och validerade former.

Spädning före infusion:

Den volym beredd lösning som krävs beror på patientens kroppsvikt. Det kan vara nödvändigt att använda flera injektionsflaskor för att få den mängd rasburikas som krävs för en administrering. Den volym beredd lösning som krävs, tagen från en eller fler injektionsflaskor, skall spädas vidare med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) till en sammanlagd volym på 50 ml. Koncentrationen av rasburikas i den slutliga infusionslösningen beror på patientens kroppsvikt.

Den rekonstituerade lösningen innehåller inga konserveringsmedel varför den utspädda lösningen bör infunderas omedelbart.

Infusion:

Den slutliga lösningen skall infunderas under 30 minuter.

Hantering av prov:

Om urinsyrenivåer i blod måste övervakas skall en strikt procedur följas vid hantering av prov för att undvika *ex vivo* nedbrytning. Blodet skall uppsamlas i på förhand nerkylda provrör innehållande antikoagulerande heparin. Proverna skall ställas ned i ett is/vattenbad. Plasmaprover skall omedelbart prepareras genom centrifugering i en på förhand nerkyld centrifug (4°C). Slutligen skall plasma förvaras i is/vattenbad och analyseras med avseende på urinsyra inom 4 timmar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver för sterilt koncentrat).

Pulvret är vita till benvita krossade eller hela korn.
Spädningsvätskan är klar och färglös.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till koncentrat till infusionsvätska, lösning 1,5

mg/ml Pulvret är vita till benvita krossade eller hela korn.

Spädningsvätskan är klar och färglös.

3 x 1,5 milligram inj.-fl. + amp. (fri prissättning), EF

7,5 milligram inj.-fl. + amp. (fri prissättning), EF