

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FASTURTEC 1.5 mg/1 ml iv infüzyonluk çözelti için toz içeren flakon ve çözücü içeren ampul

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Rasburikaz 1.5 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantré toz ve çözücü

Toz beyaz-kırık beyaz renkte ve pellet şeklindedir. Rekonstitüe edilmiş çözelti berrak ve renksizdir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kemoterapi başlangıcında, yüksek tümör yükü olan hematolojik maligniteli hastalar ile hızlı tümör lizisi veya küçülmesi riski taşıyan hastalarda, akut böbrek yetmezliğinden korunmak amacı ile akut hiperüriseminin tedavisi ve profilaksisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

FASTURTEC hematolojik malignitelerin kemoterapisi konusunda eğitim almış bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

FASTURTEC yalnızca kemoterapinin başlangıcı sırasında veya kemoterapi başlangıcından hemen önce uygulanmalıdır; çünkü, bugün için, çoklu tedavi kürlerinde FASTURTEC kullanımını önerecek yeterli veri bulunmamaktadır.

FASTURTEC'in önerilen dozu 0.20 mg/kg/gün'dür. FASTURTEC, 50 ml 9 mg/ml (%0.9'luk) sodyum klorür çözeltisi içinde, günde bir kez, 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

FASTURTEC ile tedavi 7 güne kadar sürebilir. Kesin tedavi süresi, plazma ürik asit düzeylerinin uygun takibi ve klinik değerlendirmeye göre belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

Rasburikaz uygulaması, sitoredüktif kemoterapiye başlanırken, zamanlama veya programlamada herhangi bir değişiklik yapılmasını gerektirmez.

Rasburikaz çözeltisi 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Olası bir ilaç geçimsizliğini önlemek amacıyla, rasburikaz çözeltisi infüzyonu, kemoterapötik ajanların infüzyonu için kullanılandan ayrı bir infüzyon setinden verilmelidir. Farklı bir infüzyon setinin kullanılması mümkün değilse, infüzyon seti, kemoterapötik ajanlar ve rasburikaz infüzyonu arasında, % 0.9'luk NaCl çözeltisiyle yıkanmalıdır. Uygulama ile ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Rasburikaz *in vitro* ortamda ürik asidi degrade edebileceğinden, plazma ürik asit düzeyleri için kan örneği alınırken özel önlem almak gerekir (bkz. bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar gibi özel hasta gruplarında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek olmadığından, tavsiye edilen doz 0.20 mg/kg/gün'dür.

Pivotal klinik çalışmalarda, 246 hasta (< 18 yaş) 1-8 gün boyunca (çoğunlukla 5-7 gün) 0.15 mg/kg/gün veya 0.20 mg/kg/gün rasburikaz dozları ile tedavi edilmiştir. Etkinlik ve güvenilirlik sonuçları uygun çıkmıştır.

Uzun dönem güvenilirlik çalışmalarında, 1-24 gün boyunca (çoğunlukla 1-4 gün) 0.20 mg/kg/gün rasburikaz ile tedavi edilen 867 hastanın (< 18 yaş) bulguları, etkinlik ve güvenilirlik açısından pivotal çalışmalarla tutarlılık göstermiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastaların yetişkin ve pediyatrik hastalardan farklı şekilde yanıt verdiğini gösterecek yeterli veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Ürikazlara veya ilacın içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- G6PD (glikoz 6 fosfat dehidrogenaz) eksikliği ve hemolitik anemiye neden olan diğer hücre metabolik hastalıklar. Hidrojen peroksit, ürik asidin allantoinine dönüşümünün bir yan ürünüdür. Hidrojen peroksidin neden olabileceği hemolitik anemilerin önlenmesi amacıyla, rasburikaz bu hastalıkların bulunduğu kişilerde kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer proteinler gibi rasburikaz da, insanlarda alerjik cevaplara neden olma potansiyeli taşır. FASTURTEC ile elde edilen klinik deneyim, hastaların, alerjik tipte istenmeyen etkilerin, özellikle anafilaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının başlangıcı açısından, yakın takibe alınması gerektiğini ortaya koymuştur (bkz. bölüm 4.8). Böyle bir durumda, tedaviye hemen ve süresiz olarak son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Atopik alerji hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bugün için, çoklu tedavi kürlerini önerebilmek için, tekrarlayan tedavi uygulanmış hastalardan elde edilen yeterli veri yoktur. Rasburikaz uygulanan sağlıklı gönüllülerde ve tedavi gören hastalarda, anti-rasburikaz antikoru saptanmıştır.

FASTURTEC kullanan hastalarda methemoglobinemi rapor edilmiştir. Methemoglobinemi gelişen hastalarda FASTURTEC uygulamasına hemen ve süresiz olarak son verilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

FASTURTEC kullanan hastalarda hemoliz rapor edilmiştir. Hemoliz gelişmesi durumunda, tedaviye hemen ve süresiz olarak son verilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

FASTURTEC uygulaması, ürik asit düzeylerini normal düzeylerin altına indirir. Bu mekanizma, hiperüriseminin bir sonucu olarak ürik asit kristallerinin böbrek tubuluslarında çökmesi nedeniyle oluşan böbrek yetmezliği gelişme olasılığını azaltır. Tümör lizisi, hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemiyle de sonuçlanabilir. FASTURTEC bu

anomalilerin tedavisinde doğrudan etkili değildir. Bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir.

FASTURTEC, miyeloproliferatif hastalıkları bulunan hipeürisemili hastalarda incelenmemiştir.

FASTURTEC ve allopürinolonun birbiri ardınca kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır.

FASTURTEC ile tedavi sırasında, plazma ürik asit düzeylerinin doğru olarak ölçülebilmesini sağlamak için kan örneği alınırken örnek alım prosedürü sıkı şekilde takip edilmelidir (bkz. bölüm 6.6).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolizma çalışmaları yapılmamıştır. Bir enzim olan rasburikazın, ilaç-ilaç etkileşmelerine neden olması beklenmez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Rasburikazın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Rasburikaz için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Rasburikazın anneye yönelik potansiyel yararın fetusa yönelik potansiyel riske baskın olduğu durumlar dışında gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

FASTURTEC, gebelik sırasında kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Rasburikazın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir, bu nedenle emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Rasburikazın tavşanlarda insan dozunun 10, 50 ve 100 katına eşdeğer dozlarda ve sıçanlarda insan dozunun 250 katına eşdeğer dozda uygulandığında teratojenik olduğu gösterilmiştir. Doğum ve doğum sonrası gelişme üzerindeki etkileriyle ilgili hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya etkisi ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

FASTURTEC, ilerlemiş malignitelerin sitoredüktif kemoterapisine destek tedavisi şeklinde eşzamanlı olarak uygulanmaktadır; advers olayların nedenini değerlendirmek, altta yatan hastalık ve tedavisinden beklenen advers olayların anlamlı yükü nedeniyle, zordur.

İlaça bağlı en önemli advers olaylar, başlıca döküntü ve ürtiker olmak üzere alerjik reaksiyonlardır. Hipotansiyon (<%1), bronkospazm (<%1), rinit (<%0.1) vakaları ve anafilaksi dahil (<%0.1) ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (<%1) da FASTURTEC'in neden olduğu düşünülmektedir.

FASTURTEC seyrek olarak hemoliz ve methemoglobinemi gibi hematolojik bozukluklara neden olmuştur. Rasburikaz aracılığıyla ürik asidin allantoina enzimatik dönüşümü sırasında hidrojen peroksit açığa çıkmaktadır. G6PD eksikliği olan hastalar gibi risk altındaki hasta grubunda hemolitik anemi veya methemoglobinemi gözlenmiştir. 347 hastanın dahil olduğu klinik çalışmalarda, 3 hastada (< %1) hemolitik anemi gelişmiş, bu hastaların birinde G6PD eksikliği bulunduğu belirlenmiştir.

Ayrıca, klinik çalışmalarda rapor edilen ve FASTURTEC'in neden olduğu düşünülen 3. veya 4. derece advers etkiler sistem organ klasifikasyonuna ve görülme sıklığına göre aşağıdaki tabloda verilmiştir. Görülme sıklıkları şu şekilde tanımlanmıştır.

Yaygın: (> 1/100, ≤ 1/10); Yaygın olmayan: (> 1/1000, ≤ 1/100)

	Yaygın (> 1/100, ≤ 1/10)	Yaygın olmayan (> 1/1000, ≤ 1/100)
Sinir sistemi bozuklukları		Baş ağrısı
Gastrointestinal bozukluklar		Diyare Kusma Bulantı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	Ateş	

İstenmeyen etkiler, sıklık gruplarının her birinde, ciddiyet düzeyi giderek azalan şekilde sunulmuştur.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Bir doz aşımı vakası bildirilmiştir.

FASTURTEC'in etki mekanizması göz önünde alındığında, doz aşımının, düşük veya belirlenemeyen plazma ürik asit konsantrasyonlarına ve artmış hidrojen peroksit üretimine neden olması beklenmektedir. Aşırı doz aldığından şüphe edilen hastalar hemoliz açısından izlenmeli ve FASTURTEC'in bilinen spesifik antidotu olmadığından, genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik tedavi için detoksifikasyon ajanları

ATC kodu: V03AF07

İnsanlarda, pürin katabolizmasının son basamağı ürik asittir. Sitoredüktif kemoterapi sırasında, büyük miktarda habis hücrenin lizise uğramasını takiben plazma ürik asit düzeylerinde ortaya çıkan akut yükselme, ürik asit kristallerinin böbrek tubuluslarında çökmesine bağlı olarak, böbrek fonksiyonunun bozulmasına ve böbrek yetmezliğine neden

olabilir. Rasburikaz, ürik asidin allantoin enzimatik oksidasyonunu katalize eden, çok kuvvetli bir ürikolitik ajandır (allantoin, suda eriyebilen ve böbrekler aracılığıyla kolaylıkla idrarla atılan bir üründür).

Ürik asidin enzimatik oksidasyonu, stokiometrik olarak hidrojen peroksit açığa çıkışıyla sonuçlanır. Normal düzeyin üzerindeki hidrojen peroksit artışı, endojen antioksidanlar aracılığıyla elimine edilebilir. Bu nedenle, hemoliz riski yalnızca G6PD eksikliği ve kalıtsal anemi hastalarında söz konusudur.

Sağlıklı gönüllülerde, FASTURTEC'in 0.05 mg/kg - 0.20 mg/kg doz aralığında uygulanması sonucunda, plazma ürik asit düzeylerinde doza-bağlı belirgin azalma gözlenmiştir.

Önerilen dozların uygulandığı randomize, karşılaştırmalı bir Faz III çalışmasında, FASTURTEC'in allopürinole kıyasla anlamlı düzeyde daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğu gösterilmiştir. İlk dozdan 4 saat sonra, başlangıç plazma ürik asit konsantrasyonlarına göre ortalama yüzde değişikliği açısından, FASTURTEC grubunda -%86.0 ile, allopürinol grubuna kıyasla (-%12.1) anlamlı fark saptanmıştır (p<0.0001).

Hiperürisemik hastalarda normal ürik asit düzeylerinin ilk belirlenmesine kadar geçen süre, FASTURTEC için 4 saat, allopürinol içinse 24 saattir. Ayrıca, bu hasta grubunda ürik asit düzeylerinin bu hızlı kontrolüne, böbrek fonksiyonlarında düzelmeler de eşlik etmektedir. Bu düzelmeler, serum fosfat yükünün etkin bir şekilde atılmasını sağlayarak, böbrek fonksiyonlarının kalsiyum/fosfor çökmesi nedeniyle daha çok bozulmasını önler.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Rasburikazın 0.20 mg/kg/gün dozunda infüzyonunu takiben, kararlı duruma 2-3 gün içinde ulaşılır. Rasburikazın beklenmedik ölçüde bir birikimi gözlenmemiştir.

Dağılım:

Hastalarda saptanan dağılım hacmi 110-127 ml/kg arasında olup, fizyolojik vasküler hacimle karşılaştırılabilir düzeydedir.

Farmakokinetik çalışmalara alınan hastaların çoğunu çocuklar ve ergenler oluşturmuştur. Bu sınırlı verilere göre, klerensin çocuklarda ve ergenlerde, yetişkinlere kıyasla daha yüksek olduğu (%35), bu durumun da, ilacın sistemik dolaşıma geçen miktarını düşürdüğü düşünülmektedir.

Rasburikaz bir proteindir ve bu nedenle;

- 1) Proteinlere bağlanması beklenmez.
- 2) Metabolik parçalanması diğer proteinlerle aynı yolu izler (peptid hidrolizi gibi).
- 3) İlaç-ilaç etkileşimleri beklenmez.

Biyotransformasyon:

Metabolizmanın peptid hidrolizi ile gerçekleştiği kabul edildiğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğunun farmakokinetik özellikleri değiştirmesi beklenmez.

Eliminasyon:

Rasburikazın klerensi 3.5 ml/saat/kg ve eliminasyon yarılanma ömrü 19 saattir.

Rasburikazın böbrek yoluyla eliminasyonu, rasburikaz klerensinde minör bir yol olarak görülmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite ile ilgili konvansiyonel çalışmalardan elde edilen prelinik verilerde, insanlar için özel bir tehlike gösterilmemiştir. Standart hayvan modellerinde endojen urat oksidaz bulunması, prelinik çalışmaların yorumlanmasını güçleştirmiştir.

Rasburikazın tavşanlarda insan dozunun 10, 50 ve 100 katına eşdeğer dozlarda ve sıçanlarda insan dozunun 250 katına eşdeğer dozda uygulandığında teratojenik olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Alanin

Mannitol

Disodyum fosfat dodekahidrat

Disodyum fosfat dihidrat

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat

Çözücü

Enjeksiyonluk su

Poloxamer 188

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışında, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Olası ilaç geçimsizliklerini önlemek amacıyla, rasburikaz infüzyonu, kemoterapötik ajanların uygulanması amacıyla kullanılan farklı bir infüzyon setinden verilmelidir. Farklı bir infüzyon seti kullanılması mümkün değilse, kemoterapötik ajanlar ve rasburikaz uygulamaları arasında, infüzyon seti % 0.9'luk NaCl çözeltisiyle yıkanmalıdır.

İnfüzyon için filtre kullanılmamalıdır.

Geçimsizlik olasılığı nedeniyle, seyreltme için dekstroz çözeltisi kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Rekonstitüsyon ya da seyreltmeden sonra derhal kullanılmalıdır. Bununla birlikte, 2 -8 °C'de buzdolabında saklanmak koşuluyla en geç 24 saat içinde kullanılabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Enjeksiyonluk toz: 2-8°C'de buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Rekonstitüe veya seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

3 adet 1.5 mg rasburikaz içeren flakon ve 3 adet 1 ml çözücü içeren ampul ile

Toz kauçuk tapa ile kapanan 3 ml'lik, Tip I, şeffaf, cam flakonlarda, çözücü ise 2 ml'lik, Tip I, şeffaf, cam ampullerde kullanıma sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Rasburikaz, ambalaj içinde sunulan 1 ml'lik çözücünün tamamı ile rekonstitüe edilmelidir. 1.5 mg/ml rasburikaz konsantrasyonuna rekonstitüe edilen çözelti daha sonra 9 mg/ml (% 0.9'luk) sodyum klorür intravenöz çözeltisi ile seyreltilmelidir.

Rekonstitüsyonla çözeltinin hazırlanması

Bir ampul çözücü içeriği, bir rasburikaz flakonuna eklenir, daha sonra, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda, çok yavaş bir şekilde döndürülerek karıştırılır.

Flakonu çalkalamayınız.

Kullanım öncesinde çıplak gözle inceleyiniz. Sadece partikül içermeyen, berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Yalnızca tek kullanım içindir, kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Çözücü, koruyucu madde içermez. Bu nedenle, rekonstitüe edilerek hazırlanan çözelti, kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda seyreltilmelidir.

İnfüzyon öncesi seyreltme:

Gerekli olan rekonstitüe çözelti miktarı, hastanın vücut ağırlığına bağlıdır. Bir uygulama için gerekli olan rasburikaz miktarını elde etmek için birkaç flakon kullanılması gerekebilir. Bir ya da daha fazla flakondan alınan gerekli miktar rekonstitüe çözelti hacmi, 50 ml çözelti elde edecek şekilde 9 mg/ml (%0.9'luk) NaCl çözeltisi ile seyreltilir. İnfüzyon için elde edilen nihai çözeltideki rasburikaz konsantrasyonu hastanın vücut ağırlığına bağlıdır.

Rekonstitüe edilerek hazırlanan çözelti koruyucu madde içermez. Bu nedenle seyreltilen çözelti hemen infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

İnfüzyon:

Nihai çözelti 30 dakikalık infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

Kan örneklerinin muamelesi:

Bir hastanın ürik asit düzeyinin izlenmesi gerektiğinde, örnek alınırken, ürik asidin *ex vivo* degradasyonunu minimum düzeye indirebilmek için, örnek alım prosedürü sıkı şekilde takip edilmelidir. Kan, daha önce soğutulmuş ve antikoagülan olarak heparin içeren tüplere alınmalıdır. Örnekler bir buzlu-su banyosu içine yerleştirilmelidir. Plazma örnekleri, hemen, daha önceden soğutulmuş bir santrifüj makinesiyle (4°C) hazırlanmalıdır. Son olarak, plazma bir buzlu-su banyosunda saklanmalı ve ürik asit analizi 4 saat içinde yapılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

No:193 Levent-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

122/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ