

MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FASTURTEC®

rasburicase



APRESENTAÇÃO

Pó liófilo injetável 1,5 mg + solução diluente: embalagem com 3 frascos-ampola e 3 ampolas de 1 mL de diluente.

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

FASTURTEC 1,5 mg:

Cada frasco-ampola contém 1,5 mg de rasburicase*.

Excipientes: alanina, manitol, fosfato de sódio dibásico di-hidratado, fosfato de sódio monobásico di-hidratado, fosfato de sódio dibásico dodeca-hidratado.

Cada ampola de diluente contém poloxâmer 188 e água para injetáveis.

* 1 mg de rasburicase corresponde a 18,2 UAE

Uma Unidade de Atividade Enzimática (UAE) corresponde à capacidade da enzima em transformar 1 μ mol de ácido úrico em alantoína em um minuto, sob as seguintes condições: 30°C \pm 1°C TEA (trietanolamina) pH 8,9 tamponado.

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia da hiperuricemia aguda (aumento dos níveis de ácido úrico no sangue) com o objetivo de evitar a insuficiência dos rins em pacientes com neoplasia hematológica maligna (tumores malignos do sangue) de carga tumoral elevada (contagem de células tumorais) e risco de lise (quebra de células) ou redução tumoral rápida no início do tratamento quimioterápico (Síndrome de Lise Tumoral).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

FASTURTEC é composto por rasburicase, uma substância destinada à degradação do ácido úrico em um elemento chamado alantoína. O ácido úrico é formado em excesso quando há determinados tipos de tumores malignos, ou quando estes são tratados com quimioterapia. O ácido úrico pode acumular-se nos rins levando à diminuição de seu funcionamento. A alantoína é mais facilmente diluída na urina, sendo então eliminada através desta, evitando assim a insuficiência renal (dos rins).

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

FASTURTEC não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Alergia à rasburicase ou a algum de seus excipientes.
- Deficiência da enzima Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ou outras alterações metabólicas celulares que incorram em aumento da susceptibilidade ao stress oxidativo e anemia hemolítica (doença causada pelo rompimento anormal das células do sangue que transportam o oxigênio).

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS

FASTURTEC pode induzir respostas alérgicas em seres humanos. A experiência clínica com FASTURTEC mostra que os pacientes devem ser atentamente monitorizados quanto ao surgimento de efeitos indesejados de natureza alérgica, especialmente reações na pele e broncoespasmo (chiado). Se ocorrer uma reação alérgica grave ou reação anafilática, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido, sendo instituídas medidas terapêuticas apropriadas.

Atualmente não há dados suficientes a partir de pacientes tratados previamente com FASTURTEC para se recomendar profilaxia (medidas preventivas ou atenuantes) ou terapia com ciclos múltiplos de tratamento. Detectaram-se anticorpos anti-rasburicase tanto em pacientes tratados como em voluntários saudáveis, porém o significado clínico-terapêutico deste achado é incerto.

A administração de FASTURTEC reduz os níveis de ácido úrico abaixo dos seus níveis normais. Através deste mecanismo se reduz o risco de deterioração da função dos rins causada pela precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais (estrutura do rim, onde ocorre a reabsorção da água). A Síndrome de Lise Tumoral pode causar também hiperfosfatemia (aumento de fosfato no

sangue), hipercalemia (aumento de potássio no sangue) e hipocalcemia (diminuição de cálcio no sangue).

Foram relatados casos de metemoglobinemia (presença de metemoglobina no sangue) em pacientes usando FASTURTEC. Não é conhecido se pacientes com deficiência da enzima metemoglobina redutase ou de outras enzimas com atividade antioxidante, possuam risco mais elevado para metemoglobinemia. Fasturtec deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolveram metemoglobinemia, e medidas apropriadas devem ser iniciadas.

Foram relatados casos de hemólise (destruição de eritrócitos) em pacientes recebendo rasburicase. Em tais casos o tratamento deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado e medidas apropriadas devem ser iniciadas.

PRECAUÇÃO

É necessária precaução na administração de FASTURTEC em pacientes com história de alergias atópicas (reações alérgicas da pele).

Não há dados que apoiem o uso concomitante ou seqüencial de FASTURTEC e alopurinol.

Gravidez e amamentação

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidez. FASTURTEC tem demonstrado ser teratogênico em coelhos nas doses administradas de 10, 50 e 100 vezes as doses administradas em humanos e em ratos nas doses administradas de 250 vezes as doses administradas em humanos. Não têm sido realizados estudos em animais com relação aos efeitos no desenvolvimento do parto e pós-natal. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. FASTURTEC deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

É desconhecido se FASTURTEC é excretado no leite humano, portanto, não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não há dados ou estudos que abordem potenciais efeitos de FASTURTEC sobre a capacidade individual de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, se você necessitar realizar alguns destes procedimentos, consulte o seu médico.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se esperam interações medicamentosas entre FASTURTEC e outros medicamentos. FASTURTEC poderá alterar a dosagem de ácido úrico no sangue. Se você tiver feito uso de FASTURTEC nas últimas 24 horas antes de colher sangue, informe o seu médico.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

FASTURTEC deve ser mantido sob refrigeração (2°C a 8°C), proteger da luz. Não congelar.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída deve ser conservada entre 2 e 8 °C, bem como após sua diluição. Não congelar.

A solução reconstituída é estável por 24 horas, porém, devido a mesma não conter conservantes, aconselha-se que seja diluída e injetada imediatamente.

Características do medicamento

Grânulos inteiros ou quebrados, brancos a quase brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A dose recomendada de FASTURTEC é de 0,2 mg/kg/dia.

FASTURTEC deve ser administrado uma vez ao dia por via intravenosa diluído em 50 mL de solução salina (soro fisiológico 0,9%) e injetado durante 30 minutos, nos casos de profilaxia no início ou logo após a quimioterapia nos casos de profilaxia.

A duração do tratamento e da profilaxia varia de 4 a 7 dias.

Instruções de uso e de manipulação

FASTURTEC deve ser reconstituído com o diluente que acompanha o produto e somente depois diluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9% p/v).

Reconstituição da solução:

Adicionar o conteúdo da ampola de diluente ao frasco-ampola contendo rasburicase. Misturar, girando-o muito suavemente, sob condições assépticas controladas e validadas. Não agitar. Examinar visualmente, antes de seu uso. Somente deverão ser utilizadas soluções transparentes, sem partículas.

Toda a solução não utilizada deverá ser desprezada.

O diluente não contém conservantes, portanto a solução reconstituída deverá ser diluída sob condições assépticas e controladas.

Diluição antes da perfusão:

O volume de solução necessário (determinado segundo o peso do paciente) deve ser rediluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9% p/v) para se obter um volume total de 50 mL.

Perfusão:

A solução final deverá ser injetada durante 30 minutos.

Incompatibilidades

FASTURTEC não deve ser misturado com qualquer outro fármaco durante sua administração. Deverá ser infundido em via separada de outros fármacos ou, se isto não for possível, deve-se lavar o acesso venoso com solução salina entre a aplicação do outro fármaco e de FASTURTEC. Não se deve utilizar nenhum filtro durante a perfusão. FASTURTEC não pode ser diluído em solução glicosada.

Estes são alguns efeitos descritos que podem ocorrer durante a administração de FASTURTEC: reações alérgicas (vermelhidão na pele, coceira), febre, náuseas e vômitos, ou diarreia.

Não há estudos dos efeitos de FASTURTEC administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Não existem estudos ou dados que apontem para uma conduta diferenciada para o uso em idosos.

Não é necessário ajustar a dose na vigência de insuficiência dos rins ou do fígado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento);
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento); Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento); Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento); Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Devido ao fato de FASTURTEC ser administrado como tratamento de suporte concomitantemente à quimioterapia citorrredutora para distúrbios neoplásicos (tratamento para a diminuição das células do tumor) em seu estado avançado, é de se esperar uma incidência elevada de efeitos adversos, devido tanto à enfermidade subjacente quanto ao seu tratamento concomitante.

Efeitos indesejáveis (grau 3 ou 4) possivelmente atribuído ao rasburicase:

Desordens gastrintestinais:

Comum: vômito, náusea.

Incomum: diarreia

Desordens do Sistema Nervoso Central:

Incomum: dor de cabeça.

Corpo como um todo:

Comum: febre e reações alérgicas. Estas principalmente incluem rash e urticária.

Casos de rinite, broncoespasmo, hipotensão e choque anafilático foram reportados.

Desordens hematológicas:

Incomum: hemólise pode ser relacionada a deficiência G6PD, metemoglobinemia.

Além disto, em 1,4% dos pacientes estudados foi registrado rash (erupção na pele) durante o período de tratamento, possivelmente relacionado ao FASTURTEC.

Devido ao fato de que a degradação do ácido úrico em alantoína produz peróxido de hidrogênio, observou-se anemia hemolítica (destruição de glóbulos vermelhos) em algumas populações de risco tais como indivíduos portadores de deficiência da enzima glicose 6 fosfato desidrogenase.

Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A utilização de uma quantidade maior do que a indicada de FASTURTEC poderá acarretar níveis plasmáticos (sanguíneos) baixos ou não detectáveis de ácido úrico ou um aumento na produção de peróxido de hidrogênio.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia da hiperuricemia aguda com o objetivo de evitar a insuficiência renal em pacientes com neoplasia hematológica maligna de carga tumoral elevada e risco de lise ou redução tumoral rápida no início do tratamento quimioterápico (Síndrome de Lise Tumoral).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos de fase II e um estudo de fase III, controlado, foram conduzidos para avaliar a eficácia e segurança do Fasturtec em pacientes com LLA (de células B ou células T), linfoma não-Hodgkin (incluindo o de Burkitt) ou leucemia mielóide aguda. (Goldman SC, et al. 2001) e (Pui CH, et al. 2001) Ao todo, 265 pacientes receberam doses de 0,15 ou 0,20 mg/kg/dia de Fasturtec, por 5 a 7 dias, nesses estudos.

No estudo controlado, os pacientes foram randomizados em 2 grupos, os quais receberam Fasturtec ou alopurinol. A redução nas concentrações plasmáticas de ácido úrico ocorreu rapidamente nos pacientes que receberam Fasturtec (rasburicase). A redução máxima ocorreu aproximadamente 4 horas após a dose inicial e os níveis de ácido úrico foram mantidos em aproximadamente 1 mg/dL durante todo o período do estudo. Os níveis de ácido úrico foram reduzidos mais rapidamente no grupo tratado com Fasturtec. O tempo mediano para a redução do ácido úrico para < 8,0 mg/dL foi de 4 horas no grupo Fasturtec e de 23,9 horas no grupo alopurinol. A redução do ácido úrico após 4 horas foi de 86% no grupo Fasturtec e de 12% no grupo alopurinol ($p < 0,0001$). Além disso, os níveis séricos normalizados de creatinina foram reduzidos progressivamente após o segundo dia de tratamento com Fasturtec; no entanto, no grupo tratado com alopurinol, não foi demonstrado o declínio dos níveis de creatinina. Ao longo das primeiras 96 horas de tratamento, os níveis de creatinina em pacientes hiperuricêmicos melhorou (de 144% para 102% de média para idade e gênero) em pacientes recebendo rasburicase e piorou (de 132% para 147% em média para idade e gênero) em pacientes recebendo alopurinol. Fasturtec manteve as concentrações de ácido úrico reduzidas durante todo o ciclo da quimioterapia, em comparação ao alopurinol. Os eventos adversos mais comuns ocorreram em todos os pacientes do estudo devido ao câncer ou quimioterapia e incluíram: febre, dor e mucosite (Goldman et al. 2001). Tabela 1

Tabela 1

Sub-grupo de pacientes (número de pacientes rasburicase:alopurinol)	Rasburicase AUC média +/- SD (mg/dL x hr)	Alopurinol AUC média +/- SD (mg/dL x hr)	Valor de p	Razão de AUC (95% CI)
Total (27:25)	128 +/- 70	329 +/- 129	< 0.0001	2.6 (2-3.4)
Leucemia (20:19)	141 +/- 75	361 +/- 129	< 0.0001	2.6 (1.9-3.5)
Linfoma (7:6)	92 +/- 0 41	224 +/- 55	0.005	2.4 (1.6-4)
Linfoma de Burkitt (5:4)	90 +/- 0 42	348 +/- 200	0.02	3.9 (1.2-9)
Ácido úrico basal ≥ 8 mg/dL (10:9)	162 +/- 0 87	440 +/- 121	0.0007	2.7 (1.9-4.4)
Ácido úrico basal <Baseline uric acid 8 mg/dL (17:16)	108 +/- 0 51	266 +/- 85	<0.0001	2.5 (1.9-3.3)

AUC, área sob a curva de ácido úrico plasmático da primeira dose do estudo até 96 hs; Razão de AUC, média AUC alopurinol/média AUC rasburicase = média de declínio na exposição de ácido úrico para os pacientes tratados com rasburicase; SD, desvio-padrão; IC, intervalo de confiança

Pui et al, em 1997, reportam um estudo comparando a urato oxidase e o alopurinol em crianças portadoras de LLA. Concluem que a urato oxidase é o agente uricolítico mais efetivo, se comparado ao alopurinol. (Pui et al. 1997)

Em estudo de fase II, aberto, o GRAAL1, realizado numa população europeia de pacientes adultos portadores de linfoma não-Hodgkin, todos os pacientes (95 de 100 pacientes que foram tratados com pelo menos 3 dias de tratamento) responderam ao uso de rasburicase, definido pela normalização dos níveis de ácido úrico mantido durante a quimioterapia. O controle de ácido úrico foi obtido nas primeiras 4 horas após a primeira administração do medicamento. Nenhum paciente apresentou aumento dos níveis de creatinina ou requereu diálise durante a quimioterapia. Além disso, os níveis de creatinina diminuíram substancialmente durante o tratamento. (Journal of Clinical Oncology, 2003).

Cortes et al, conduziu um estudo de fase III em adultos com neoplasias hematológicas com alto ou potencial risco de síndrome de lise tumoral. Demonstrou que a rasburicase reduziu significativamente os níveis de ácido úrico plasmáticos se comparados ao alopurinol isolado (p=0,0012). O objetivo primário do estudo multicêntrico, aberto, randomizado, comparativo foi comparar a adequação do controle da concentração de ácido úrico plasmático e o perfil de segurança nos 3 braços de tratamento. Entre os 3 grupos, a taxa de resposta do ácido úrico plasmático (definido como normalização ou manutenção dos níveis de ácido úrico menor ou igual a 7,5 mg/dL nos dias 3-7) foi de 87% dos pacientes tratados com Fasturtec comparado a 66% naqueles que receberam somente alopurinol (p=0,001) e 78% no braço que tratou com rasburicase seguida de alopurinol (p=0,06). Entre os pacientes com alto risco para síndrome de lise tumoral, a taxa de resposta do ácido úrico plasmático foi de 89% no grupo que tratou com Fasturtec contra 68% com alopurinol e 79% com a

combinação Fasturtec/alopurinol ($p=0,0012$). A taxa de resposta dos níveis de ácido úrico plasmático entre os pacientes com hiperuricemia no momento basal (definida como ácido úrico plasmático $> 7,5$ mg/dL) foi de 90% com Fasturtec versus 53% com alopurinol e 77% com Fasturtec/alopurinol ($p=0,0151$). O tempo de controle, ou normalização, dos níveis séricos de ácido úrico em pacientes hiperuricêmicos foi de 4,1 horas entre os pacientes tratados com rasburicase ($n=18$ [IC 95%=4,0 a 4,5]), 4,1 horas com a combinação rasburicase/alopurinol ($n=12$ [IC95%=3,9-4,5]) e 27 horas no grupo que tratou com alopurinol somente ($n=17$ [IC 95%=4,0 a 49]). Em ambos os grupos tratados com a rasburicase, houve uma incidência de 2% de eventos adversos relatados graus 3/4 e $<5\%$ de reações de hipersensibilidade ou imunoalérgicas, 1% destas foram maior ou igual a grau 3. Não houve diferença em segurança e tolerabilidade entre os 3 grupos do estudo e a maioria dos eventos adversos relatados foi devido à quimioterapia e/ou doença de base. (Blood ASH Annual Meeting Abstracts, 2008)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FASTURTEC é uma enzima urato-oxidase recombinante. O princípio ativo rasburicase é obtido por modificação genética de uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae*. Rasburicase é uma proteína tetramérica com subunidades idênticas com massa molecular de aproximadamente 34 kDa.

Propriedades farmacodinâmicas

Em seres humanos, o ácido úrico é a última etapa da via catabólica das purinas. A elevação aguda dos níveis plasmáticos de ácido úrico subsequente a uma grande lise de células malignas e durante a quimioterapia citorrredutora pode levar à deterioração da função renal e à insuficiência renal, ligadas à precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais. A rasburicase é um agente uricolítico de potência elevada que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico em alantoína, um produto hidrossolúvel, excretado facilmente por via renal.

A oxidação enzimática do ácido úrico conduz à formação estequiométrica de peróxido de hidrogênio. A elevação deste metabólito acima dos seus níveis normais pode ser compensada por anti-oxidantes endógenos, e somente incorre em risco naqueles pacientes portadores de deficiência de G6PD ou de outras anemias herdadas envolvendo susceptibilidade ao *stress* oxidativo.

Em voluntários sadios, observou-se uma notável queda nos níveis plasmáticos de ácido úrico relacionada ao intervalo de dose de 0,05 mg/kg a 0,2 mg/kg de FASTURTEC.

Em um estudo comparativo de fase III randomizado utilizando a dose recomendada (EFC 2975), observou-se uma ação significativamente mais rápida de FASTURTEC em relação ao alopurinol. Às 4 horas após a primeira dose, observou-se uma diferença significativa ($p < 0,0001$) na alteração percentual média em relação aos níveis basais de concentração plasmática de ácido úrico no grupo de FASTURTEC (- 86,0%), comparativamente ao grupo do alopurinol (- 12,1%). O tempo transcorrido até a primeira confirmação de normalização do ácido úrico em pacientes hiperuricêmicos foi de 4 horas para FASTURTEC e de 24 horas para alopurinol. Este rápido controle dos níveis de ácido úrico nesta população está acompanhado de melhora na função renal e permite uma excreção

eficaz do fosfato sérico, evitando assim uma deterioração posterior da função renal devido a uma precipitação de cálcio/fósforo.

Propriedades farmacocinéticas

Após infusão de FASTURTEC a uma dose de 0,2 mg/kg/dia, as concentrações séricas em estado de equilíbrio são alcançadas em 2 a 3 dias. Não se observou um acúmulo inesperado de FASTURTEC. A faixa de volume de distribuição de FASTURTEC é de 110 a 127 mL/kg, a qual é similar ao volume vascular fisiológico. O *clearance* renal é de aproximadamente 3,5 mL/h/kg, e a meia-vida de eliminação de 19 horas. Os pacientes incluídos nos estudos farmacocinéticos foram principalmente crianças e adolescentes. Segundo estes dados, parece que o *clearance* renal se eleva (aproximadamente 35%) em crianças e adolescentes em comparação a adultos, resultando em uma exposição sistemática, porém inferior. Não se espera a ligação de rasburicase às proteínas plasmáticas, portanto há menor possibilidade de interações farmacológicas. Espera-se que a degradação metabólica da rasburicase, por ser uma proteína, siga a via catabólica de outras proteínas, i.e., hidrólise peptídica.

A eliminação renal de FASTURTEC é considerada uma via secundária de eliminação. Não se espera que a função hepática alterada afete a farmacocinética da rasburicase.

Dados pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não mostram risco especial para os seres humanos baseado nos estudos convencionais de farmacologia, segurança, doses repetidas na toxicidade e genotoxicidade. A interpretação dos estudos pré-clínicos é dificultada devido à presença de urato-oxidase endógena nos modelos padrão de animais.

FASTURTEC tem demonstrado ser teratogênico em coelhos nas doses 10, 50 e 100 vezes as doses administradas em humanos e em ratos nas doses 250 vezes as doses administradas em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FASTURTEC é contraindicado em pacientes com:

- Hipersensibilidade à rasburicase ou a algum de seus excipientes.
- Deficiência de G6PD ou outras alterações metabólicas celulares que incorram em aumento da susceptibilidade ao *stress* oxidativo e anemia hemolítica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

FASTURTEC pode induzir respostas alérgicas em seres humanos. A experiência clínica com FASTURTEC mostra que os pacientes devem ser atentamente monitorizados quanto ao surgimento de efeitos indesejados de natureza alérgica, especialmente reações cutâneas e broncoespasmo. Se ocorrer uma reação alérgica grave ou reação anafilática, o tratamento deverá ser imediatamente interrompido, sendo instituídas medidas terapêuticas apropriadas.

Atualmente não há dados suficientes a partir de pacientes tratados previamente com FASTURTEC para se recomendar profilaxia ou terapia com ciclos múltiplos de tratamento. Detectaram-se anticorpos anti-rasburicase tanto em pacientes tratados como em voluntários saudáveis, porém o significado clínico-terapêutico deste achado é incerto.

A administração de FASTURTEC reduz os níveis de ácido úrico abaixo dos seus níveis normais. Através deste mecanismo se reduz o risco de deterioração da função renal causada pela precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais. A Síndrome de Lise Tumoral pode causar também hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia. FASTURTEC não é diretamente eficaz no tratamento destes distúrbios.

Foram relatados casos de metemoglobinemia em pacientes usando rasburicase. Não é conhecido se pacientes com deficiência da enzima metemoglobina redutase ou de outras enzimas com atividade antioxidante, possuem risco mais elevado para metemoglobinemia. Rasburicase deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolveram metemoglobinemia, e medidas apropriadas devem ser iniciadas.

Foram relatados casos de hemólise em pacientes recebendo rasburicase. Em tais casos o tratamento deve ser imediatamente e permanentemente descontinuado e medidas apropriadas devem ser iniciadas.

PRECAUÇÃO

Precaução deve ser requerida em pacientes com história de alergias atópicas.

Não há dados que apoiem o uso concomitante ou seqüencial de FASTURTEC e alopurinol.

Gravidez e lactação

Não estão disponíveis dados clínicos sobre gravidez. FASTURTEC tem demonstrado ser teratogênico em coelhos nas doses de 10, 50 e 100 vezes as doses administradas em humanos e em ratos nas doses de 250 vezes as doses administradas em humanos. Não têm sido realizados estudos em animais com relação aos efeitos no desenvolvimento do parto e pós-natal. O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. FASTURTEC deve ser utilizado durante a gravidez somente se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

É desconhecido se FASTURTEC é excretado no leite humano, portanto, não deve ser utilizado em mulheres que estejam amamentando.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não há dados ou estudos que abordem potenciais efeitos de FASTURTEC sobre a capacidade individual de dirigir veículos ou operar máquinas.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se esperam interações medicamentosas de FASTURTEC com outros fármacos. Devido ao fato de que FASTURTEC degrada o ácido úrico, a dosagem laboratorial deste elemento poderá ser influenciada se o sangue for coletado a partir de paciente sob tratamento. Portanto, as seguintes precauções deverão ser tomadas para se evitar resultados falsos: (1) dosar o ácido úrico a partir de plasma, (2) os tubos de vidro deverão ser pré-refrigerados, (3) o anticoagulante deverá ser a heparina, (4) o tubo preenchido deverá ser transportado sob refrigeração (4°C a 8°C), o sangue analisado até 4 horas após a coleta, e (5) o sangue deverá ser centrifugado em aparelho refrigerado (4°C a 8°C).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

FASTURTEC deve ser mantido sob refrigeração (2°C a 8°C) protegida luz. Não congelar.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original

A solução reconstituída deve ser conservada entre 2 e 8 °C, bem como após sua diluição. Não congelar.

Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em 24 horas, porém, devido a mesma não conter conservantes, aconselha-se que seja diluída e injetada imediatamente.

Características físicas e organolépticas

Grânulos inteiros ou quebrados, brancos a quase brancos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de FASTURTEC é de 0,2 mg/kg/dia.

FASTURTEC é administrado uma vez ao dia por via intravenosa diluído em 50 mL de solução salina (soro fisiológico 0,9%) e infundido durante 30 minutos, nos casos de profilaxia no início ou logo após a quimioterapia. A duração do tratamento e da profilaxia varia de 4 a 7 dias.

Instruções de uso e de manipulação

FASTURTEC deve ser reconstituído com o diluente que acompanha o produto e somente depois diluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9% p/v).

Reconstituição da solução

Adicionar o conteúdo da ampola de diluente ao frasco-ampola contendo rasburicase. Misturar, girando-o muito suavemente, sob condições assépticas controladas e validadas. Não agitar. Examinar visualmente, antes de seu uso. Somente deverão ser utilizadas soluções transparentes, sem partículas.

Toda a solução não utilizada deverá ser desprezada.

O diluente não contém conservantes, portanto a solução reconstituída deverá ser diluída sob condições assépticas e controladas.

Diluição antes da perfusão:

O volume de solução necessário (determinado segundo o peso do paciente) deve ser rediluído em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9% p/v) para se obter um volume total de 50 mL.

Perfusão

A solução final deverá ser injetada durante 30 minutos.

Incompatibilidades

FASTURTEC não deve ser misturado com qualquer outro fármaco durante sua administração. Deverá ser infundido em via separada de outros fármacos ou, se isto não for possível, deve-se “lavar” o acesso venoso com solução salina entre a aplicação do outro fármaco e de FASTURTEC. Não se deve utilizar nenhum filtro durante a perfusão. FASTURTEC não pode ser diluído em solução glicosada.

Estes são alguns efeitos descritos que podem ocorrer durante a administração de FASTURTEC: reações alérgicas (vermelhidão na pele, coceira), febre, náuseas e vômitos, ou diarreia.

Não há estudos dos efeitos de FASTURTEC administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Populações especiais

Não existem estudos ou dados que apontem para uma conduta posológica ou clínico-farmacológica diferenciada na população idosa.

Não é necessário ajustar a dose na vigência de insuficiência renal ou hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10); Reação comum (> 1/100 e < 1/10); Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100); Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000); Reação muito rara (< 1/10.000);

Devido ao fato de FASTURTEC ser administrado como tratamento de suporte concomitantemente à quimioterapia citorrredutora para distúrbios neoplásicos em seu estado avançado, é de se esperar uma incidência elevada de efeitos adversos devido tanto à enfermidade subjacente quanto ao seu tratamento concomitante.

Efeitos indesejáveis (grau 3 ou 4) possivelmente atribuído ao rasburicase:

Desordens gastrintestinais:

Comum: vômito, náusea.

Incomum: diarreia.

Desordens do Sistema Nervoso Central:

Incomum: dor de cabeça.

Corpo como um todo:

Comum: febre e reações alérgicas. Estas principalmente incluem rash e urticária.

Casos de rinite, broncoespasmo, hipotensão e choque anafilático foram reportados.

Desordens hematológicas:

Incomum: hemólise pode ser relacionada a deficiência G6PD, metemoglobinemia.

Além disto, em 1,4% dos pacientes estudados registrou-se erupção na pele (qualquer grau) durante o período de tratamento, possivelmente relacionado à FASTURTEC.

Devido ao fato de que a degradação enzimática do ácido úrico em alantoína produz peróxido de hidrogênio, observou-se anemia hemolítica em algumas populações de risco tais como indivíduos portadores de deficiência de G6PD.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

De acordo com o mecanismo de ação de FASTURTEC, uma superdose poderá acarretar níveis plasmáticos baixos ou não detectáveis de ácido úrico ou um aumento na produção de peróxido de hidrogênio.

Conduta

Portanto, naqueles pacientes em que houver superdose, deve ser monitorizado o surgimento de hemólise e medidas gerais de suporte devem ser iniciadas, visto que não foi identificado antídoto específico para FASTURTEC.

Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.1076

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP nº 5.854

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Sanofi-Aventis S.p.A.

Località Valcanello

03012 Anagni - Itália

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Eduardo José Leal, 717, Parte 2A – Navegantes – SC

CNPJ 02.685.377/0021-09

® Marca Registrada

IB010606H

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/04/2013.