

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **FASTURTEC®**

Rasburicase pour injection

Poudre pour injection

Reconnu

1,5 mg/flacon

(1,5 mg/mL/flacon)

Agent uricolytique

Code ATC : V03AF07

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest,
Toronto, ON
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
29 octobre 2003

Date de révision :
31 août 2023

Sanofi version 7.1 datée du 17 Juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 271866

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	07/2023
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	07/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Considérations posologiques.....	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.4 Interactions médicament-médicament	11

9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.2	Mode d'action	11
10.3	Pharmacocinétique.....	12
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	13
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	14
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	14
14	ESSAIS CLINIQUES	15
14.1	Essais cliniques par indication	15
14.3	Activité immunogène	18
15	MICROBIOLOGIE	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FASTURTEC (rasburicase pour injection) est indiqué pour :

- le traitement et la prévention de l'hyperuricémie chez les enfants et les adultes atteints de cancer.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 1 mois à 18 ans) : d'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Fasturtec dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

Fasturtec (rasburicase pour injection) ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents connus de :

- réactions anaphylactiques ou de réactions d'hypersensibilité à Fasturtec ou à l'un de ses excipients. Aucune étude n'a été effectuée auprès de patients atteints d'allergie grave ou d'asthme.
- déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou d'autres anomalies du métabolisme cellulaire qu'on sait provoquer une anémie hémolytique [Voir les sections 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE].

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Réactions d'hypersensibilité : Fasturtec peut causer des réactions d'hypersensibilité graves, voire fatales, y compris l'anaphylaxie. Arrêter immédiatement et définitivement l'administration de Fasturtec s'il se produit une réaction d'hypersensibilité grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Hémolyse : Ne pas administrer Fasturtec à des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Arrêter immédiatement et définitivement l'administration de Fasturtec s'il se produit une hémolyse. Soumettre à un dépistage les patients présentant un risque accru de déficit en G6PD (ex. : patients d'ascendance africaine ou méditerranéenne) avant de commencer un traitement par Fasturtec (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).
- Méthémoglobinémie : Chez certains patients, l'utilisation de Fasturtec peut entraîner une méthémoglobinémie. Arrêter immédiatement et définitivement l'administration de Fasturtec s'il se produit une méthémoglobinémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

- Effets sur l'exactitude de la mesure des taux d'acide urique : Fasturtec dégrade enzymatiquement l'acide urique dans les échantillons de sang laissés à la température ambiante. Recueillir les échantillons de sang dans des tubes refroidis au préalable et contenant de l'héparine. Plonger et placer immédiatement les tubes dans un bain d'eau et de glace. Analyser les échantillons de plasma dans les quatre heures qui suivent leur prélèvement (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Considérations posologiques

- Fasturtec (rasburicase pour injection) doit être administré une fois par jour à la dose de 0,20 mg/kg, pendant sept jours au maximum. L'administration de Fasturtec ne requiert aucun changement dans le programme de chimiothérapie. La chimiothérapie peut être instaurée dès quatre heures après la première dose de Fasturtec. Ni l'âge ni le sexe n'influent notablement sur la pharmacocinétique de Fasturtec, comme l'indique l'analyse pharmacocinétique de population.
- Fasturtec doit d'abord être reconstitué au moyen du solvant fourni. Ensuite, la solution reconstituée doit être de nouveau diluée avec un soluté physiologique stérile pour injection et administrée par injection intraveineuse de 30 minutes.

4.3 Reconstitution

Ajouter 1 ml de la solution de reconstitution fournie (solvant) à chacun des flacons contenant 1,5 mg de Fasturtec et mélanger avec un léger mouvement rotatif. Ne pas créer de tourbillon. La quantité de solution requise (selon le poids du patient et la dose par kg) doit être diluée à nouveau dans 50 mL de soluté physiologique stérile. La solution finale doit être perfusée en 30 minutes. N'utiliser aucun filtre pour la perfusion. La solution reconstituée ou diluée doit être utilisée immédiatement (dans les trois heures), car Fasturtec ne contient aucun agent bactériostatique. Bien que cela ne soit pas recommandé, ces solutions peuvent être conservées pendant 24 heures au maximum à température comprise entre 2 et 8° C.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de solvant à ajouter au flacon	Concentration nominale par mL
1,5 mg	1 mL	1,5 mg

4.4 Administration

Mise en garde : Fasturtec (rasburicase pour injection) ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des agents chimiothérapeutiques du cancer.

NE PAS ADMINISTRER LA SOLUTION EN INJECTION RAPIDE.

Fasturtec doit être administré par une ligne de perfusion séparée. S'il est impossible d'utiliser une ligne i.v. séparée, la ligne utilisée doit être rincée avec au moins 15 ml de soluté physiologique avant et après la perfusion de Fasturtec.

Dans la mesure où la solution et son contenant le permettent, il convient d'examiner attentivement les produits parentéraux avant de les administrer, pour déceler toute décoloration ou la présence de particules.

5 SURDOSAGE

La quantité maximum de Fasturtec ayant été administrée en dose unique est de 0,20 mg/kg. La dose maximum de Fasturtec ayant été administrée par jour est de 0,40 mg/kg/jour. Selon le mécanisme d'action de Fasturtec, un surdosage entraînera une concentration plasmatique faible ou indécélable d'acide urique et l'augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène. Tout patient chez lequel on soupçonne un surdosage doit faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de déceler une hémolyse potentielle et des mesures générales de soutien doivent être mises en place, car aucun antidote spécifique à Fasturtec n'a été identifié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour injection <ul style="list-style-type: none">1,5 mg/flacon	<u>Poudre</u> : Phosphate dibasique de sodium, L-alanine, mannitol <u>Solution stérile</u> : poloxamère 188, eau stérile pour injection, USP

1,5 mg/mL/flacon

Le flacon de verre de 1,5 mg contient 1,5 mg de rasburicase, 10,6 mg de mannitol, 15,9 mg de L-alanine et entre 12,6 et 14,3 mg de phosphate dibasique de sodium.

La solution de reconstitution stérile qui l'accompagne contient 1,0 mL d'eau stérile pour injection, USP, et 1,0 mg de poloxamère 188 (agent antiagrégant).

Description

Poudre lyophilisée stérile, de blanc à blanc cassé, destinée à la perfusion intraveineuse après reconstitution.

Fasturtec est présenté dans une boîte contenant les éléments suivants :

- 3 flacons contenant 1,5 mg de rasburicase sous forme de poudre lyophilisée stérile et 3 ampoules contenant 1 mL de solution de reconstitution (solvant) stérile. La poudre est présentée dans un flacon de verre incolore de 3 mL muni d'un bouchon en caoutchouc. La solution de reconstitution (solvant) est présentée dans une ampoule de verre transparent de 2 mL.
- 3 flacons contenant 1,5 mg de rasburicase sous forme de poudre lyophilisée stérile et 3 ampoules contenant 1 mL de solution de reconstitution (solvant) stérile. La poudre est présentée dans un flacon de verre incolore de 2 mL muni d'un bouchon en caoutchouc. La solution de reconstitution (solvant) est présentée dans une ampoule de verre transparent de 2 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « *ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES* » de la section 3.

Généralités

La sécurité et l'efficacité de Fasturtec ont été établies pour une durée de traitement de sept jours au maximum. La sécurité et l'efficacité n'ont été établies pour aucun autre schéma de traitement, il est donc actuellement déconseillé, en attendant les résultats d'autres études cliniques, d'administrer Fasturtec pendant plus de sept jours consécutifs ou pendant plus d'une cure. Un traitement avec interruptions et reprises est donc déconseillé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour les données animales seulement, voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Hématologique

Des cas d'hémolyse ont été signalés chez des patients recevant FASTURTEC.

Arrêter immédiatement et définitivement l'administration de Fasturtec s'il se produit une hémolyse chez le patient et appliquer les mesures qui s'imposent.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Administré à des patients présentant un déficit en G6PD, Fasturtec peut causer une hémolyse grave. Par conséquent, Fasturtec est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit en G6PD, pour éviter une anémie hémolytique dans cette population de patients.

Il est recommandé de soumettre à un dépistage les patients présentant un risque accru de déficit en G6PD (ex. : patients d'ascendance africaine ou méditerranéenne) avant de commencer un traitement par Fasturtec.

Méthémoglobinémie

De rares cas de méthémoglobinémie associée à l'utilisation de Fasturtec ont été observés. Si une méthémoglobinémie est identifiée chez un patient recevant Fasturtec, arrêter immédiatement et définitivement l'administration de Fasturtec et appliquer les mesures qui s'imposent.

Leucophérèse/exsanguino-transfusion

Si, en raison d'une hyperleucocytose, il est nécessaire de procéder à une leucophérèse ou à une exsanguino-transfusion dans les 12 heures suivant l'administration d'une dose de Fasturtec (rasburicase pour injection), il peut être indispensable d'administrer Fasturtec de nouveau, car ce type d'intervention peut l'éliminer de l'organisme.

Immunitaire

Hypersensibilité/réactions allergiques

L'expérience clinique acquise avec Fasturtec (rasburicase pour injection) démontre que, comme d'autres protéines, Fasturtec peut provoquer des réactions allergiques sévères, y compris l'anaphylaxie et/ou un choc anaphylactique avec une issue potentiellement fatale. L'expérience clinique acquise avec Fasturtec démontre qu'il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler tout déclenchement de réaction indésirable de type allergique, en particulier un bronchospasme, une douleur thoracique et sensation d'oppression thoracique, une dyspnée, une hypoxie, une hypotension, un choc ou de l'urticaire. Au moindre signe de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Fasturtec doit être arrêté immédiatement et définitivement, avec mise en œuvre d'un traitement approprié.

La prudence s'impose en présence d'antécédents d'allergie atopique.

En attendant que d'autres essais cliniques aient évalué la sécurité et l'efficacité d'une deuxième cure de Fasturtec, on devra éviter d'administrer aux patients plus d'une cure de Fasturtec. Arrêter définitivement l'administration de Fasturtec si un patient présente une réaction d'hypersensibilité grave.

Détection des anticorps

Des anticorps anti-Fasturtec ont été décelés chez 24 (86 %) des 28 volontaires adultes en bonne santé dans les six semaines suivant une perfusion intraveineuse unique. Lors des études cliniques, une réponse anticorps a été décelée chez 24 des 218 patients (11 %) ayant reçu une cure unique de cinq à sept jours de Fasturtec en intraveineuse dans les quatre semaines suivant l'administration. Durant les études cliniques, des réactions allergiques cliniquement significatives à Fasturtec se sont produites; le risque relatif de réaction allergique chez les patients présentant des anticorps anti-Fasturtec n'a pas été déterminé (voir Tableau 3 ci-dessous).

Rénal

On n'a noté aucun changement cliniquement significatif de la fonction rénale lors de l'analyse pharmacocinétique de population. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Fasturtec s'est révélé tératogène lorsqu'il a été administré à des lapines à des doses 10, 50 et 100 fois plus élevées que celle recommandée chez l'humain et à des rates à une dose 250 fois supérieure à celle employée chez l'humain.

Aucune étude d'effet de Fasturtec sur la parturition et le développement postnatal n'a été menée chez l'animal. On ignore également si Fasturtec peut être nocif pour le fœtus si on l'administre à des femmes enceintes ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Il convient de n'administrer Fasturtec à une femme enceinte que si l'effet bénéfique qu'il pourrait avoir chez la mère justifie le risque que cela pourrait présenter pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, Fasturtec ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Fasturtec s'est révélé sûr et efficace chez les enfants de plus d'un mois.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Des réactions indésirables ont été signalées chez des patients, enfants et adultes, lors de diverses études cliniques sur l'efficacité et la sécurité de Fasturtec, ainsi que lors d'une étude spécifiquement conçue pour recueillir des données de sécurité et de tolérabilité supplémentaires sur Fasturtec (rasburicase pour injection).

Lors d'une étude portant sur 28 volontaires en bonne santé, on n'a noté que deux cas de réaction indésirable (céphalées modérées).

Parmi les réactions indésirables observées lors des études cliniques et considérées comme au moins partiellement liées à Fasturtec, citons : réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie (avec les signes et symptômes suivants : douleur thoracique, dyspnée, hypotension et/ou urticaire), éruptions cutanées, rhinite, bronchospasme, diarrhée, fièvre, céphalées, nausées et vomissements. Le tableau ci-dessous présente l'incidence de ces réactions.

Tableau 3 – Incidence des réactions indésirables

Réaction indésirable	Étude avec comparateur				Sans comparateur	
	Allopurinol (N=25)		Fasturtec (N=27)		Fasturtec (N=320)	
	De toutes intensités	Intensité 3 ou 4	De toutes intensités	Intensité 3 ou 4	De toutes intensités	Intensité 3 ou 4
Toute réaction allergique	12,0 %	0	3,7 %	0	2,5 %	0,6 %
Toute éruption cutanée	12,0 %	0	14,8 %	3,7 %	23,4 %	0,9 %
Diarrhée	16,0 %	4,0 %	29,6 %	0	19,4 %	0,9 %
Fièvre	32,0 %	4,0 %	40,7 %	0	37,5 %	6,6 %
Céphalées	12,0 %	0	25,9 %	0	25,3 %	0,9 %
Nausées	24,0 %	8,0 %	33,3 %	3,7 %	30,9 %	1,6 %
Vomissements	36,0 %	4,0 %	55,6 %	3,7 %	46,6 %	1,3 %

Les réactions indésirables additionnelles suivantes sont survenues chez 5 % ou plus des patients (considérées comme non liées au traitement par Fasturtec) : douleur abdominale, anémie, dorsalgie, constipation, toux, dyspnée, épistaxis, granulocytopenie, hyperglycémie, hypertension, hypocalcémie, hypotension, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, mucosité, douleur, pharyngite, septicémie, douleur squelettique, thrombocytopenie.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Problèmes hématologiques :

De rares cas d'hémolyse pouvant être liés à un déficit en G6PD et de méthémoglobinémie ont été signalés.

Troubles du système immunitaire :

Des réactions allergiques, principalement des éruptions cutanées et de l'urticaire, ont été signalées.

Des cas de rhinite, de bronchospasme et d'hypotension ont été signalés. Des cas d'anaphylaxie et/ou de choc anaphylactique avec un potentiel issu fatal ont été signalés.

Troubles du système nerveux :

Des cas de convulsions et de contractions musculaires involontaires ont été signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique portant sur des interactions médicamenteuses spécifiques n'a été menée in vivo. Dans des conditions in vitro, Fasturtec ne métabolise pas l'allopurinol, la méthylprednisolone, l'étoposide, la daunorubicine, la cyclophosphamide et la vincristine, ni les antimétabolites suivants : la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, la cytarabine et la thioguanine. On ne prévoit donc aucune interaction médicamenteuse d'origine métabolique avec ces agents.

Fasturtec est un adjuvant à la chimiothérapie antinéoplasique et est administré avec d'autres médicaments. Étant donné l'efficacité de la rasburicase, on considère que l'administration concomitante d'agents cytotoxiques ne modifie pas notablement l'activité uricolytique de Fasturtec.

La rasburicase n'a eu aucun effet sur l'activité des isoenzymes suivants : CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2E et CYP3A lors des études chez l'animal, ce qui indique l'absence de potentiel d'induction ou d'inhibition. À la posologie recommandée, on ne prévoit donc aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente faisant intervenir le cytochrome P450.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

L'utilisation de Fasturtec n'impose pas de schéma particulier de surveillance de l'acide urique en plus de la pratique normale. Toutefois, une technique spéciale de traitement des échantillons de plasma est nécessaire pour éviter la dégradation enzymatique ex vivo de l'acide urique par le médicament à la température ambiante.

Technique de prélèvement sanguin : on recueille le sang dans des tubes refroidis au préalable et contenant de l'héparine, un anticoagulant. On plonge immédiatement les tubes de sang héparinés dans un bain d'eau et de glace. On prépare ensuite les échantillons de plasma par centrifugation dans une centrifugeuse refroidie à 4° C. Enfin, les échantillons de plasma sont placés dans un bain d'eau et de glace et on mesure leur teneur en acide urique dans les quatre heures

Fasturtec ne semble réduire l'exactitude d'aucune autre mesure de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.2 Mode d'action

Fasturtec est un agent uricolytique hautement actif qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en un métabolite soluble inactif (l'allantoïne) rapidement excrété dans l'urine par les reins. Chez l'humain, l'acide urique est le produit final du catabolisme des purines. La rasburicase n'est active qu'au terme du catabolisme des purines.

Fasturtec (rasburicase pour injection) est contre-indiqué chez les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). Le peroxyde d'hydrogène est l'un des principaux produits de la dégradation de l'acide urique en allantoïne. Fasturtec est donc contre-indiqué chez les patients présentant un déficit en G6PD, pour prévenir une anémie hémolytique dans cette population de patients.

La rasburicase agit au terme du catabolisme des purines et, par conséquent, ne devrait pas modifier les étapes antérieures de leur métabolisme. On ne s'attend donc pas à ce que la rasburicase donne lieu à une accumulation de métabolites comme la xanthine ou l'hypoxanthine. La rasburicase n'inhibe aucune des voies anaboliques intervenant dans la synthèse des acides nucléiques.

10.3 Pharmacocinétique

Chez les sujets et les patients en bonne santé, ni l'âge ni le sexe n'influent notablement sur la pharmacocinétique de la rasburicase, comme l'indique l'analyse pharmacocinétique de population.

La pharmacocinétique de la rasburicase a fait l'objet de deux études portant sur des patients inscrits atteints de leucémie lymphoïde (lymphocytes B et T), de lymphome non hodgkinien (y compris le lymphome de Burkitt) ou de leucémie myélogène aiguë.

L'exposition à la rasburicase, mesurée par l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max}, tendait à augmenter de manière linéaire avec la dose sur un court intervalle de dose (0,15 à 0,20 mg/kg). On a aussi observé la linéarité sur un intervalle de dose plus étendu (0,05 à 0,20 mg/kg) chez des volontaires en bonne santé.

La concentration plasmatique à l'état d'équilibre de la rasburicase est atteinte le jour 2 chez les patients. La concentration plasmatique diminue lentement, la demi-vie d'élimination moyenne se situant entre 17 et 21 heures. La rasburicase étant une protéine, l'hydrolyse peptidique est la voie de dégradation métabolique prévue. La clairance de la rasburicase est faible (4,6 à 5,0 mL/h/kg chez les patients). Le volume moyen de distribution de la rasburicase était compris entre 110 et 127 mL/kg chez les patients.

Le tableau ci-après décrit les paramètres pharmacocinétiques chez les patients au jour 5 de la phase multidosée des deux études.

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques

Paramètre	Patients, enfants et adultes (Dose = 0,20 mg/kg, le jour 5)		
	N	Moyenne	É.-T.
C _{max} (µg/mL)	15	4,5	1,15
ASC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	10	47,3	21,7
CL (mL/h/kg)	10	4,87	1,64
V _z (mL/kg)	8	127	55,4
t _{1/2} (heures)	14	21,1	12

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux.
- **Allergie** : Comme d'autres protéines, la rasburicase peut se révéler antigénique. Il ne doit pas être administré à des patients ayant des antécédents connus de réaction d'hypersensibilité. Aucune étude n'a porté sur des patients atteints d'allergie grave ou d'asthme. Par conséquent, la rasburicase est contre-indiquée chez les patients manifestant des réactions allergiques ou anaphylactiques à la rasburicase ou à l'un de ses excipients.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le médicament lyophilisé et la solution de reconstitution doivent être entreposés entre 2 et 8° C pendant un maximum de 36 mois.

Ne pas congeler.

Protéger le produit de la lumière.

La solution reconstituée ou diluée doit être utilisée immédiatement (dans les trois heures), car Fasturtec ne contient aucun agent bactériostatique. Bien que ce ne soit pas recommandé, ces solutions peuvent être conservées 24 heures au maximum entre 2 et 8° C.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Rasburicase

Nom chimique : Urate d'oxydase

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{1523} H_{2383} N_{417} O_{462} S_7$ / Monomère : environ 34 kDa

Formule de structure : La rasburicase est une protéine tétramère, formée de sous-unités identiques. Le monomère, composé d'une seule chaîne polypeptidique de 301 acides aminés, ne comporte aucun pont disulfure intra ou inter moléculaire et est N-terminal acétylé

Ac-SAVKAARYGK	DNVRVYKVHK	DEKTGVQTVY	EMTVCVLLLEG	EIETSYTKAD
NSVIVATDSI	KNTIYITAKQ	NPVTPPELFG	SILGTHFIEK	YNHIHAAHVN
IVCHRWTRMD	IDGKPPHSF	IRDSEEKRVN	QVDVVEGKGI	DIKSSLSGLT
VLKSTNSQFW	GFLRDEYTTL	KETWDRIIST	DVDATWQWKN	FSGLQEVRSR
VPKFDATWAT	AREVTLKTFA	EDNSASVQAT	MYKMAEQILA	RQQLIETVEY
SLPNKHIFEI	DLSWHKGLQN	TGKNAEVFAP	QSDPNGLIKC	TVGRSSLKSKL

Propriétés physicochimiques : Liquide incolore à légèrement jaune, transparent à légèrement opalescent

Norme pharmaceutique : Reconnu

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Le traitement et la prévention de l'hyperuricémie chez les enfants et les adultes atteints de cancer

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ACT2694 (Étude 1)	Essai ouvert, multicentrique Phase de validation de la dose suivie de la phase d'accumulation	Perfusion i.v. de 30 minutes : 0,2 mg/kg/jour (n=109) 0,15 mg/kg/jour (n=11) 0,3-0,4 mg/kg/jour, dose divisée (n=11)*	130 enfants, 1 adulte	< 13 ans (76 %)	H : 67 % F : 33 %
ACT2511 (Étude 2)	Essai ouvert, multicentrique Phase de validation de la dose suivie de la phase d'accumulation	Perfusion i.v. de 30 minutes : 0,15 mg/kg/jour (n=105) 0,3-0,4 mg/kg/jour, dose divisée (n = 2)*	89 enfants, 18 adultes	< 13 ans (76 %)	H : 61 % F : 39 %
EFC2975 (Étude 3)	Essai ouvert, randomisé, multicentrique, avec comparateur sur la rasburicase par rapport à l'allopurinol	Perfusion i.v. de 30 minutes : 0,2 mg/kg/jour (n=26) 0,3-0,4 mg/kg/jour, dose divisée (n=1)*	52 (27 : Fasturtec, 25 : allopurinol)	Fasturtec : < 13 ans (82 %) Allopurinol : < 13 ans (76 %)	H : 82 % F : 18 %
Données regroupées (études 1, 2 et 3)	S.O.	Perfusion i.v. de 30 minutes : 0,15 mg/kg/jour (n=116) 0,20 mg/kg/jour (n=135) 0,30-0,40 mg/kg/jour, dose divisée (n = 14)*	265 enfants et adultes (note : pour 4 patients, on ne disposait pas d'échantillon d'acide urique de base)	< 13 ans (77 %)	H : 64 % F : 36 %

* Note : la sécurité et l'efficacité de doses divisées n'ont pas été établies.

Tableau 6 – Résultats des études 1, 2, 3 et données regroupées sur la prévention de l'hyperuricémie chez les enfants et les adultes atteints de cancer

Paramètre(s) primaire(s)	ACT2694 (Étude 1)	ACT2511 (Étude 2)	EFC2975 (Étude 3)	Données regroupées (Études 1, 2 et 3)	
Réduction de l'acide urique 4 h après la première dose (%)	85 %	88 %	86 % : Fasturtec 12 % : allopurinol	Acide urique avant traitement < 8mg/dL (n=200)	Hyperuricémies avant traitement ≥ 8 mg/dL (n = 61)
				98 %	72 %
Maintien de l'acide urique à 48 h* * (% patients)	92 % à 0,15 mg/kg/jour 95 % à 0,20 mg/kg/jour	99 %	96 % : Fasturtec 96 % : allopurinol	99 %	92 %

* * Le maintien de la concentration d'acide urique à 48 heures est défini comme 1) l'obtention d'une concentration d'acide urique de $\leq 6,5$ mg/dL (patients < 13 ans) ou $\leq 7,5$ mg/dL (patients ≥ 13 ans) dans les 48 heures de l'administration du médicament et son maintien jusqu'à 24 heures après la dernière administration et 2) la maîtrise de la concentration d'acide urique sans devoir utiliser de l'allopurinol ni d'autres agents.

Au cours de trois études, Fasturtec a été administré à 265 patients présentant une leucémie aiguë ou un lymphome non hodgkinien. Ces études cliniques portaient essentiellement sur des enfants (246 sur 265). Fasturtec était administré en perfusion de 30 minutes une fois (n = 251) ou deux fois (n = 14) par jour, à la posologie de 0,15 ou de 0,20 mg/kg/dose (dose quotidienne totale de 0,20 ou 0,40 mg/kg/jour). L'administration de Fasturtec avait lieu avant et pendant le traitement antitumoral, c'est-à-dire une chimiothérapie générale (n = 196) ou une stéroïdothérapie (n = 69).

ACT2694 (Étude 1)

L'étude 1 était une étude multicentrique à un volet portant sur 130 enfants et 1 adulte présentant des malignités hématologiques. Les patients recevaient Fasturtec à la dose de 0,15 mg/kg/jour (n = 12) ou de 0,20 mg/kg/jour (n = 119). L'objectif primaire d'efficacité était de déterminer la proportion de patients chez lesquels la concentration plasmatique d'acide urique était maintenue à 48 heures, le maintien de la concentration étant défini par 1) l'obtention d'une concentration d'acide urique $\leq 6,5$ mg/dL (patients < 13 ans) ou $\leq 7,5$ mg/dL (patients de ≥ 13 ans) au cours d'une période de temps fixée (48 heures) après l'instauration du traitement par Fasturtec et son maintien jusqu'à 24 heures après la dernière administration du médicament à l'étude et 2) la maîtrise de la concentration d'acide urique sans devoir utiliser l'allopurinol ou d'autres agents.

Les données démographiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge < 13 ans (76 %), race blanche (83 %), sexe masculin (67%), indice d'activité ECOG = 0 (67 %) et leucémie (88 %).

Dans l'étude 1, la proportion de patients chez lesquels on notait le maintien de la concentration d'acide urique à 48 heures était de 92 % dans le groupe 0,15 mg/kg (n = 12) et de 95 % dans le groupe 0,20 mg/kg (n = 119).

ACT2511 (Étude 2)

L'étude 2 était une étude multicentrique à un volet portant sur 89 enfants et 18 adultes présentant des malignités hématologiques. Les patients ont reçu Fasturtec à la dose de 0,15 mg/kg/jour. L'objectif primaire d'efficacité était de déterminer la proportion de patients chez lesquels la concentration plasmatique d'acide urique était maintenue à 48 heures, tel que défini ci-dessus pour l'étude 1.

Les données démographiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge < 13 ans (76 %), sexe masculin (61 %), race blanche (91 %), indice d'activité ECOG = 0 (92 %) et leucémie (89 %).

Dans l'étude 2, la proportion de patients chez lesquels on notait le maintien de la concentration d'acide urique à 48 heures était de 99 % (106/107).

EFC2975 (Étude 3)

L'étude 3 était une étude ouverte, randomisée et contrôlée menée dans six hôpitaux, portant sur 52 enfants répartis au hasard entre un groupe Fasturtec (n = 27) et un groupe allopurinol (n = 25). La dose d'allopurinol dépendait de la pratique de l'hôpital local. Fasturtec était administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes une fois (n = 26) ou deux fois (n = 1) par jour à la dose de 0,20 mg/kg/dose (dose quotidienne totale comprise entre 0,20 et 0,40 mg/kg/jour). L'administration pouvait commencer à tout moment entre 4 et 48 heures avant le début d'un traitement antitumoral et pouvait continuer pendant 5 à 7 jours après le début du traitement antitumoral. Lors de la randomisation, les patients ont été stratifiés selon la maladie maligne sous-jacente (leucémie ou lymphome) et la concentration plasmatique ou sérique d'acide urique à la base (< 8,0 mg/dL et ≥8,0 mg/dL [$< 472 \mu\text{mol/L}$ et $\geq 472 \mu\text{mol/L}$]¹).

L'objectif primaire de l'étude était de démontrer la présence, dans le groupe Fasturtec, d'une réduction de la concentration d'acide urique au cours de 96 heures ($\text{ASC}_{0-96\text{h}}$) supérieure à celle observée dans le groupe allopurinol. L' $\text{ASC}_{0-96\text{h}}$ de l'acide urique était définie comme l'aire sous la courbe en fonction du temps de la concentration plasmatique d'acide urique ($\text{mg}\cdot\text{h/dL}$) depuis la dernière valeur obtenue avant la première dose de Fasturtec jusqu'à 96 heures après cette première dose. On a utilisé la concentration plasmatique de l'acide urique pour tous les calculs d' $\text{ASC}_{0-96\text{h}}$.

Les données démographiques des deux volets de l'étude (Fasturtec c. allopurinol) étaient les suivantes : âge < 13 ans (82 % c. 76 %), sexe masculin (59 % c. 72 %), race blanche (59 % c. 72 %), indice d'activité ECOG 0 (89 % c. 84 %) et leucémie (74 % c. 76 %). L'écart médian, en heures, entre le début de Fasturtec et le début du traitement antitumoral était de 20 heures, avec un intervalle de 70 heures avant et de 10 heures après le début du traitement antitumoral (n = 24, données non disponibles pour 3 patients).

L' $\text{ASC}_{0-96\text{h}}$ de l'acide urique était notablement plus basse dans le groupe Fasturtec (128 ± 14 (É.-T.) $\text{mg}\cdot\text{h/dL}$) que dans le groupe allopurinol (328 ± 26 (É.-T.) $\text{mg}\cdot\text{h/dL}$). Tous les patients, sauf un, du groupe Fasturtec présentaient une réduction de la concentration d'acide urique, avec maintien dans l'intervalle normal ou au-dessous, durant le traitement. L'incidence de dysfonctionnement rénal était similaire dans les deux groupes de l'étude. Un seul patient du groupe allopurinol a présenté une insuffisance rénale aiguë.

¹Les résultats sont donnés en mg/dL. Pour convertir les mg/dL en unités du SI ($\mu\text{mol/L}$), multiplier les mg/dL par le facteur de conversion 59 (c.-à-d., $8 \text{ mg/dL} \times 59 = 472 \mu\text{mol/L}$).

Analyses groupées (Études 1, 2 et 3)

Administration

Pour l'ensemble des données groupées des trois études cliniques (n = 265), la dose quotidienne totale de Fasturtec allait de 0,15 à 0,40 mg/kg/jour, la majorité des patients recevant 0,20 mg/kg/jour. La dose quotidienne maximum reçue était de 0,15 mg/kg/jour chez 116 patients, de 0,20 mg/kg/jour chez 135 patients, de 0,30 mg/kg/jour (dose divisée) chez 3 patients et de 0,40 mg/kg/jour (dose divisée) chez 11 patients. Ni la sécurité ni l'efficacité de l'administration de Fasturtec deux fois par jour n'ont pu être établies en raison de l'insuffisance des données.

Réduction de la concentration d'acide urique

Les données des 3 études (n = 265) ont été groupées et analysées en fonction de la concentration d'acide urique au cours du temps. Avant le traitement, la concentration plasmatique d'acide urique était ≥ 8 mg/dL chez 61 patients et < 8 mg/dL chez 200 patients. Les valeurs médianes de la concentration d'acide urique à la base et 4 heures après la première dose de Fasturtec, ainsi que la réduction de la concentration par patient entre ces moments-là, ont été calculées chez les patients pour lesquels on disposait de ces valeurs. Parmi les patients chez lesquels la concentration d'acide urique avant traitement était $\geq 8,0$ mg/dL [médiane de base : 10,6 mg/dL (intervalle 8,1 - 36,4)], la réduction médiane par patient dans les 4 heures suivant la première dose était de 9,1 mg/dL (0,3 - 19,3 mg/dL). Parmi les patients chez lesquels la concentration plasmatique d'acide urique avant traitement était < 8 mg/dL [médiane de base : 4,6 mg/dL (intervalle 0,2 - 7,9 mg/dL)], la réduction médiane par patient dans les 4 heures suivant la première dose était de 4,1 mg/dL (0,1 - 7,6 mg/dL).

Chez les 261 patients évaluable, la concentration plasmatique d'acide urique était maintenue (voir 14.1 Essais cliniques par indication, Étude 2 pour la définition du maintien de la concentration d'acide urique) dans les 4 heures chez 92 % des patients (240/261), dans les 24 heures chez 93 % des patients (245/261), dans les 48 heures chez 97 % des patients (254/261), dans les 72 heures chez 99 % des patients (260/261) et dans les 96 heures chez 100 % des patients (261/261). Dans le sous-groupe de 61 patients chez lesquels la concentration plasmatique d'acide urique était élevée à la base (≥ 8 mg/dL), la concentration plasmatique d'acide urique était maintenue dans les 4 heures chez 72 % (44/61), dans les 24 heures chez 80 % (49/61), dans les 48 heures, chez 92% (56/61), dans les 72 heures, chez 98 % (60/61) et dans les 96 heures, chez 100 % (61/61).

14.3 Activité immunogène

Fasturtec est immunogène chez les volontaires en bonne santé et peut amener la production d'anticorps inhibant l'activité de la rasburicase *in vitro*.

Lors d'une étude de 28 volontaires en bonne santé, on a évalué l'incidence d'une réponse anticorps à une dose unique ou à 5 doses quotidiennes. On a décelé des anticorps se fixant à la rasburicase chez 17 volontaires sur 28 (61 %) et des anticorps neutralisant la rasburicase chez 18 volontaires sur 28 (64 %). Il s'est écoulé 1 à 6 semaines entre l'exposition à Fasturtec et la détection des anticorps. Chez deux sujets ayant fait l'objet d'un suivi prolongé, les anticorps ont persisté pendant 333 jours et 494 jours respectivement.

Lors des essais cliniques chez des patients présentant des malignités hématologiques, 24 des 218 patients testés (11 %) avaient produit des anticorps au jour 28 suivant l'administration de Fasturtec. Toutefois, il ne s'agit pas d'une estimation fiable de l'incidence réelle de la réponse anticorps chez les patients présentant des malignités hématologiques, du fait que les données provenant de l'étude de volontaires en bonne santé montrent qu'il se pourrait qu'une réponse anticorps ne soit décelable qu'après le jour 28.

Divers facteurs peuvent influencer sur l'incidence observée des anticorps décelés par dosage, y compris l'échantillon sérique, le moment et la méthode choisis, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence des anticorps anti-Fasturtec et de l'incidence des anticorps relatifs à d'autres produits peut être trompeuse.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La rasburicase était bien tolérée lors d'une administration aiguë à des souris et à des rats à la posologie la plus forte (15 mg/kg). Cette posologie représente 75 fois celle de 0,2 mg/kg proposée pour l'usage clinique, calculée en fonction de la masse corporelle (6 à 12 fois si on se base sur la surface corporelle). On n'a noté aucun effet indésirable ni de cas de mortalité après l'administration intraveineuse rapide de rasburicase à des souris ou à des rats.

Études de toxicité à long terme

Rat : La rasburicase était bien tolérée par les rats mâles et femelles lors de l'administration intraveineuse durant 15 jours de doses atteignant 10 mg/kg/jour. Aucune réaction indésirable n'a été décelée avec la dose la plus forte. On n'a décelé que de très faibles taux d'anticorps antirasburicase circulants. Malgré la formation d'anticorps antirasburicase circulants, l'exposition n'était pas notablement différente entre les animaux produisant des anticorps antirasburicase circulants et ceux n'en produisant pas, à l'exception d'une femelle ayant reçu la posologie élevée. La concentration plasmatique de rasburicase une heure après l'administration de la dose au jour 15 augmentait avec la dose administrée et de manière proportionnelle.

La rasburicase était aussi bien tolérée par les rats mâles et femelles lors de l'administration intraveineuse à des posologies atteignant 3 mg/kg/jour pendant 29 à 34 jours. On n'a noté aucun signe clinique indésirable ni aucune mort attribuable au traitement médicamenteux. On n'a décelé aucun changement relié au traitement dans la masse corporelle, la consommation de nourriture, les paramètres d'électrocardiographie, d'ophtalmoscopie, d'hématologie, de chimie clinique, la masse des organes, la pathologie macroscopique et l'histopathologie. Des anticorps antirasburicase circulants ont été décelés chez 75 à 95 % des animaux le jour 29. On n'a noté aucun signe clinique indésirable indiquant une réaction anaphylactique.

Babouin : La rasburicase était bien tolérée par les babouins mâles et femelles lors de l'administration intraveineuse de doses atteignant 1,5 mg/kg/jour pendant 31 ou 32 jours. On n'a noté aucun signe clinique indésirable relié au traitement ni aucun décès. On n'a pas décelé non plus de changement relié au traitement concernant la masse corporelle, la consommation d'aliments, les paramètres d'électrocardiographie, d'ophtalmoscopie, d'hématologie ou de chimie clinique, la masse des organes, la pathologie macroscopique et l'histopathologie. Aucun anticorps antirasburicase circulant n'a été décelé le jour 7, alors qu'on en décèle à toutes les posologies et chez tous les animaux aux jours 21 et 29. On n'a noté aucun signe clinique indésirable pouvant indiquer une réaction anaphylactique.

Tolérabilité locale

La rasburicase était bien tolérée lorsqu'elle était administrée par les voies intraveineuse, intra-artérielle et périverneuse. De plus, la rasburicase s'est révélée être non irritante pour la peau et les yeux chez le lapin.

Potentiel hémolytique

La rasburicase s'est révélée non hémolytique dans le sang humain complet.

Génotoxicité : Fasturtec s'est révélé non génotoxique lors du test d'Ames, de la synthèse d'ADN non programmée, de l'analyse chromosomique, du test du lymphome de souris et du test du micronoyau.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Fasturtec n'a pas affecté la performance de reproduction ni la fertilité des rats mâles ou femelles.

La rasburicase n'a influé ni sur la performance de reproduction ni sur la fertilité des animaux après l'administration à des doses atteignant 10 mg/kg/jour pour les rats mâles (62 à 64 jours) et femelles (23 à 33 jours).

La rasburicase s'est révélée tératogène lorsqu'elle a été administrée à des lapines à des doses 10, 50 et 100 plus élevées que celle recommandée chez l'humain et à des rates à une dose 250 fois supérieure à celle employée chez l'humain.

Pharmacologie animale

Des études ont été menées chez l'animal et chez l'humain. Elles sont résumées ci-dessous :

La rasburicase est une urate-oxydase biosynthétique obtenue à partir d'une souche de *S. cerevisiae* recombinante, exprimant un gène d'*Aspergillus flavus* (*A. flavus*) codant pour l'urate-oxydase. L'urate-oxydase recombinante est semblable à l'urate-oxydase d'*A. flavus* naturelle.

Toxicocinétique :

L'exposition de rats et de babouins à la rasburicase après l'administration de doses simples et multiples augmentait de façon linéaire avec la dose. Après l'administration de doses simples et multiples, l'exposition (basée sur l'ASC) chez le rat (3 mg/kg/jour) et chez le babouin (1,5 mg/kg/jour) était de 1,6 à 3,2 fois plus grande que l'exposition (ASC) observée chez l'humain ayant reçu la dose clinique de 0,2 mg/kg. Le volume moyen de distribution chez le babouin (0,05 à 0,06 L/kg) était similaire au volume de plasma. Les volumes moyens de distribution chez le rat (0,06 à 0,07 L/kg) et chez l'humain en bonne santé (0,06 à 0,1 L/kg) représentaient deux fois le volume de plasma pour les deux espèces. La demi-vie terminale moyenne mesurée chez le rat et le babouin (2 à 4 heures) était nettement plus brève que la demi-vie terminale moyenne chez l'humain (~ 18 heures). La clairance était faible chez toutes les espèces, y compris chez l'humain, avec une valeur bien inférieure au débit sanguin hépatique (0,01 à 0,03 L/h/kg chez les animaux et 0,002 à 0,004 L/h/kg chez l'humain).

Pour le schéma à dose unique, la concentration à 1 heure et l'ASC moyenne étaient similaires à celles obtenues les jours 15 ou 29 du schéma multidose. Ce résultat est conforme à la demi-vie d'élimination courte et à l'absence d'accumulation dans le plasma après plusieurs administrations du médicament.

Anticorps anti-SR29142

On a décelé des taux variables d'anticorps antirasburicase circulants dans la plupart des échantillons de plasma de rat (jour 29) et de babouin (jours 21 et 29). Aucun anticorps antirasburicase circulant n'a été décelé chez le babouin après 7 jours de traitement (0,15 à 1,5 mg/kg/jour), tandis que, chez le rat, on n'a retrouvé que de très faibles taux d'anticorps circulants après 15 jours de traitement (1 à 10 mg/kg/jour).

Activités du cytochrome P450

La rasburicase n'a ni modifié la masse hépatique ni eu d'effet quelconque sur l'activité des isoenzymes CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2E et CYP3A, tant chez le rat que chez babouin, ce qui indique l'absence de potentiel d'induction ou d'inhibition.

Pharmacologie d'innocuité :

Lors des études chez l'animal, on a utilisé la voie intraveineuse et une dose de 1,5 mg/kg de rasburicase. Ces études montrent que la rasburicase ne modifie ni les paramètres neurocomportementaux (évalués par le test d'Irwin ou par la température corporelle) chez la souris, ni les paramètres hémodynamiques chez le chien anesthésié, ni l'équilibre hydroélectrique chez le rat.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **FASTURTEC**[®]

Rasburicase, poudre pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Fasturtec** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Fasturtec**.

Mises en garde et précautions importantes

- Réactions allergiques : Fasturtec peut causer des réactions allergiques graves, voire fatales. Si une réaction allergique survient, votre médecin arrêtera immédiatement et définitivement le traitement par Fasturtec.
- Vous ne devez pas recevoir Fasturtec si vous êtes atteint d'une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (déficit en G6PD). Votre médecin décidera s'il faut vous soumettre à un dépistage avant le traitement.
- Vous ne devez pas recevoir Fasturtec si vous présentez des antécédents d'hémolyse (une maladie du sang causée par une destruction anormale des globules rouges). Si une hémolyse ou une méthémoglobinémie (une maladie causée par une augmentation anormale des taux de pigments sanguins) se produisent pendant le traitement, votre médecin arrêtera immédiatement et définitivement l'administration de Fasturtec.

Pour quoi Fasturtec est-il utilisé?

- Fasturtec est utilisé pour traiter ou prévenir les taux élevés d'acide urique dans le sang chez les adultes et les enfants atteints de cancer et qui vont recevoir ou reçoivent une chimiothérapie.

Comment Fasturtec agit-il?

Quand une chimiothérapie est administrée, les cellules cancéreuses sont détruites, libérant une grande quantité d'acide urique dans la circulation sanguine.

Fasturtec agit en facilitant l'élimination de l'acide urique par les reins.

Quels sont les ingrédients dans Fasturtec?

Ingrédients médicinaux : rasburicase

Ingrédients non médicinaux : L-alanine, mannitol, phosphate dibasique de sodium

Le solvant pour la poudre de rasburicase contient de l'eau stérile pour injection et du poloxamer 188.

Fasturtec est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Fasturtec est fourni dans un flacon de verre transparent avec un bouchon en caoutchouc qui contient une poudre blanche ou blanc cassé, et une ampoule qui contient un liquide incolore et limpide pour dissoudre la poudre.

Fasturtec est disponible dans une boîte qui contient :

- 3 flacons de 1,5 mg de rasburicase et de 3 ampoules de 1 ml de solvant.

Ne prenez pas Fasturtec si :

- vous êtes allergique à la rasburicase, à d'autres uricases ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir la section ci-dessus : Quels sont les ingrédients de FASTURTEC)
- vous avez une maladie appelée déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD), aussi connue sous le nom de favisme
- vous avez déjà eu une anémie hémolytique (maladie causée par une destruction anormale des globules rouges).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Fasturtec, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des allergies. Mentionnez à votre médecin si vous avez déjà eu des réactions de type allergique dues à un autre médicament. Fasturtec peut provoquer des réactions de ce type, parfois graves. On ne sait pas si le risque de développer une réaction allergique augmente lorsque le traitement par Fasturtec est réintroduit.
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte
- si vous allaitez ou si vous prévoyez le faire.

Autres mises en garde à connaître

Durant votre traitement par Fasturtec, votre médecin fera des analyses de sang pour contrôler votre taux d'acide urique et décidera de la durée de votre traitement.

Votre médecin pourra également demander une analyse de sang pour s'assurer que vous ne développez pas une anomalie sanguine.

En cas d'anomalie sanguine avec une destruction anormale des globules rouges (hémolyse) ou un taux anormalement élevé de pigments sanguins (méthémoglobinémie), votre médecin arrêtera immédiatement et définitivement votre traitement par Fasturtec.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Comment prendre Fasturtec :

- Fasturtec vous sera administré avant ou au début de votre chimiothérapie.

- Fasturtec est injecté lentement dans une veine, pendant environ 30 minutes.

Dose habituelle:

- Votre posologie sera calculée en fonction de votre poids.
- La posologie recommandée est de 0,20 mg par kilogramme de poids par jour chez les enfants et les adultes.
- Ce produit vous sera donné une fois par jour, pendant au maximum 7 jours.

Surdosage:

Si cela se produit, le médecin suivra soigneusement les effets sur vos globules rouges et traitera les symptômes associés.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien hospitalier.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de [Marque nominative], contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Fasturtec?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Fasturtec. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Fasturtec sera administré en même temps que d'autres médicaments qui peuvent également provoquer des effets secondaires.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Fasturtec. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Prévenez immédiatement votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien hospitalier si vous remarquez soudainement les symptômes suivants, car ils peuvent être les signes d'une réaction allergique grave (anaphylaxie).

- un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie de votre corps
- un essoufflement, une respiration sifflante ou des problèmes de respiration
- des rougeurs, des démangeaisons ou une urticaire.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- diarrhées
- vomissements
- nausées
- maux de tête

- fièvre
- réactions allergiques, principalement des rougeurs et une urticaire

Fréquence inconnue (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :

- réactions d'hypersensibilité graves, incluant l'anaphylaxie
- tension artérielle basse (hypotension)
- respiration sifflante ou difficultés à respirer (bronchospasme)
- écoulement du nez ou nez bouché, éternuement, tête lourde ou douleur faciale (rhinite)
- anomalies du sang tel qu'une destruction anormale des globules rouges (anémie hémolytique) ou des taux anormaux de pigments sanguins (methémoglobinémie)
- mouvements involontaires des muscles /contraction musculaire involontaire
- convulsions

Si vous remarquez un de ces symptômes, veuillez informer votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien hospitalier.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>RARE</p> <p>Réactions d'hypersensibilité graves, avec des symptômes tels que : un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie de votre corps; un essoufflement, une respiration sifflante ou des problèmes de respiration; des rougeurs, des démangeaisons ou une urticaire.</p>			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur la boîte.

Conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide et/ou contient des particules.

Pour en savoir davantage au sujet de Fasturtec :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision 31 août 2023