

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fasturtec 1,5 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fasturtec er et rekombinant uratoxidaseenzym fremstillet i en genmanipuleret *Saccharomyces cerevisiae*-stamme. Rasburikase er et tetramert protein med identiske underenheder af en molekylmasse på ca. 34 kDa.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml Fasturtec-koncentrat 1,5 mg rasburikase.

1 mg svarer til 18,2 EAU*.

*En «enzyme activity unit» (EAU) svarer til den enzymaktivitet, der kan omdanne 1 µmol urinsyre til allantoin per minut under følgende forhold: +30°C±1°C TEA pH 8,9 buffer.

Hjælpestof(fer) med kendt effekt:

Hver 1,5 mg/ml hætteglas indeholder 0,091 mmol natrium, hvilket er 2,1 mg natrium, og 7,5 mg/5 ml hætteglas indeholder 0,457 mmol natrium, hvilket er 10,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til sterilt koncentrat).

Pulveret er en helt eller brækket hvid til offwhite pellet.

Solventen er en farveløs og klar væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af akut hyperurikæmi for at forebygge akut nyresvigt hos voksne, børn og unge (i alderen 0 til 17 år) med maligne hæmatologiske lidelser med høj tumorload og risiko for hastig tumorlyse eller -svind i begyndelsen af kemoterapeutisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Fasturtec gives umiddelbart inden og under indledning af kemoterapeutisk behandling. Der findes ikke tilstrækkelige data til at kunne anbefale gentagne behandlingsserier.

Den anbefalede dosis er 0,20 mg/kg/dag. Fasturtec indgives som intravenøs infusion en gang daglig over 30 minutter i 50 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) (se pkt. 6.6).

Behandlingen med Fasturtec kan vare op til 7 dage, den præcise varighed skal baseres på fyldestgørende monitorering af urinsyre niveauet i plasma samt klinisk vurdering.

Pædiatrisk population

Eftersom dosisjustering ikke er nødvendig, er den anbefalede dosis 0,20 mg/kg/dag.

Særlige populationer

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion: Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Fasturtec skal administreres under supervision af en læge med erfaring i behandling af maligne hæmatologiske lidelser med kemoterapeutika.

Behandling med rasburikase medfører ikke behov for at ændre tidspunkt eller behandlingsplan for indledning af cytostatisk kemoterapi.

Rasburikase skal indgives over 30 minutter. For at forebygge eventuel lægemiddeluforlidelighed skal rasburikaseopløsning indgives gennem en anden dropslange end den, der anvendes til infusion af kemoterapeutiske midler. Hvis det ikke er muligt at anvende en separat dropslange, skal slangen gennemskyldes med saltvandsopløsning mellem infusion af kemoterapeutiske midler og rasburikase. For instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af præparatet før administration, se pkt. 6.6.

Da rasburikase *in vitro* kan nedbryde urinsyre, skal der tages specielle forholdsregler ved bestemmelse af plasmaurinsyre hos patienter behandlet med Fasturtec, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.

G6PD-mangel og andre metaboliske sygdomme, der medfører hæmolytisk anæmi, idet konvertering af urinsyre til allantoin medfører dannelse af biproduktet hydrogenperoxid. For at forhindre, at der opstår hæmolytisk anæmi, er rasburikase derfor kontraindiceret hos patienter med disse lidelser.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I lighed med andre proteiner kan rasburikase fremkalde allergiske reaktioner hos mennesker, såsom anafylaksi, inklusive anafylaktisk shock, med potentielt dødelig udgang. Kliniske erfaringer med Fasturtec har vist, at patienterne skal overvåges nøje for begyndende tegn på allergiske bivirkninger, især alvorlige overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaksi (se pkt. 4.8). I tilfælde af en alvorlig overfølsomhedsreaktion skal Fasturtec seponeres omgående og permanent og passende behandling iværksættes.

Forsigtighed tilrådes ved administration til patienter der lider af, eller har lidt af, atopiske allergier.

Der er kun begrænsede kliniske erfaringer med fornyet behandling med Fasturtec, og behandlingen må derfor kun gentages med forsigtighed. Der er observeret rasburikase-antistoffer hos behandlede patienter og raske personer, der har fået rasburikase.

Methæmoglobinæmi er forekommet hos patienter, der får Fasturtec. Lægemidlet skal omgående seponeres permanent hos patienter, der har udviklet methæmoglobinæmi, og der skal træffes passende forholdsregler (se pkt. 4.8).

Hæmolyse er forekommet hos patienter, der får Fasturtec. I så fald skal behandlingen omgående seponeres permanent, og der skal træffes passende forholdsregler (se pkt. 4.8).

Administration af Fasturtec medfører en reduktion i koncentrationen af urinsyre til niveauer under normalområdet, hvorved risikoen for nyresvigt som følge af udfældning af urinsyrekrystaller i nyretubuli reduceres. Tumorlyse kan også medføre hyperfosfatæmi, hyperkaliæmi og hypocalcæmi. Fasturtec er ikke effektiv i behandlingen af disse tilstande, hvorfor sådanne patienter skal monitoreres tæt.

Fasturtec er ikke undersøgt hos patienter med hyperurikæmi i forbindelse med myeloproliferative sygdomme.

For at sikre nøjagtig måling af urinsyrekoncentrationen i plasma under behandling med Fasturtec skal proceduren for håndtering af prøver nøje overholdes (se pkt. 6.6).

Fasturtec indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 10,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,53 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke foretaget undersøgelser af rasburikases interaktion. Da rasburikase er et enzym, anses risikoen for lægemiddelinteraktioner usandsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af rasburikase til gravide kvinder. Data fra dyrestudier kunne ikke tolkes på grund af tilstedeværelse af endogen uratoxidase i standard-dyremodeller. Idet teratogene virkninger af rasburikase ikke kan udelukkes, bør Fasturtec kun anvendes under graviditet, såfremt det er strengt nødvendigt. Fasturtec bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om rasburikase udskilles i human mælk. Da rasburikase er et protein, forventes det, at dosis til det ammede barn er meget lav.

Ved behandling med Fasturtec skal fordelene ved amning afvejes i forhold til den potentielle risiko for barnet.

Fertilitet

Der findes ingen data om, hvorvidt rasburikase påvirker fertiliteten.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Fasturtec gives som understøttende behandling ved administration af cytostatika mod fremskredne, maligne lidelser, og det kan derfor være svært at påvise en årsagssammenhæng for bivirkningerne på grund af de betydelige bivirkninger, der må forventes fra den underliggende sygdom og dens behandling.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var kvalme, opkastning, hovedpine, feber og diarré.

I kliniske forsøg har Fasturtec forårsaget hæmatologiske sygdomme såsom hæmolyse, hæmolytisk anæmi og methæmoglobinæmi med frekvensen "Ikke almindelig". Ved den enzymatiske omsætning af urinsyre til allantoin katalyseret af rasburikase dannes der hydrogenperoxid, og der er observeret hæmolytisk anæmi og methæmoglobinæmi hos visse højrisikopopulationer såsom personer med G6PD-mangel.

Bivirkninger, der måske skyldes Fasturtec og er fremkommet under kliniske forsøg, er opført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne, som er defineret i henhold til MedDRA-

konventionen, er: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel over bivirkninger

MedDRA Systemorgan klasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			-Hæmolyse -Hæmolytisk anæmi -Methæmoglobinæmi		
Immunsystemet		-Allergi/ allergiske reaktioner (udslæt og urticaria)	-Alvorlige overfølsomhedsreaktioner	-Anafylaksi	-Anafylaktisk shock*
Nervesystemet	-Hovedpine +		-Kramper**		- Ufrivillige muskel-Sammentrækninger**
Vaskulære sygdomme			-Hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum			-Bronkospasme	-Rhinitis	
Mave-tarmkanalen	-Diarré + -Opkastning ++ -Kvalme ++				
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	-Feber ++				

* Anafylaktisk shock, eventuelt med dødelig udgang

** Erfaring efter markedsføring

+ Grad 3/4: Ikke almindelig

++ Grad 3/4: Almindelig

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

På grund af Fasturtecs virkningsmåde vil overdosering føre til lave eller upåviselige plasmakoncentrationer af urinsyre og øget produktion af hydrogenperoxid. Ved mistanke om overdosering bør patienter monitoreres med henblik på hæmolyse, og relevant understøttende

behandling iværksættes da der ikke er identificeret nogen specifik antidot til Fasturtec.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Afgiftningsmidler ved cytostatica-behandling, ATC-kode: V03AF07

Virkningsmekanisme

Hos mennesket er urinsyre sidste trin i puriners stofskifteproces. Den akutte stigning i urinsyres plasmaniveauer efter destruktion af et større antal celler, som det ses ved maligne sygdomme og under kemoterapi med cytostatika, kan føre til nedsat nyrefunktion og nyresvigt, hvilket henføres til udfældning af urinsyrekrystaller i tubuli renales. Rasburikase er et meget virksomt urikolytisk middel, som katalyserer enzymatisk oxidation af urinsyre til allantoin, et vandopløseligt produkt, der let udskilles gennem nyrerne.

Den enzymatiske oxidation af urinsyre fører til en støkiometrisk dannelse af hydrogenperoxid. Den øgede forekomst af hydrogenperoxid elimineres af endogene antioxidanter og en øget risiko for hæmolyse ses udelukkende hos personer med G6PD mangel eller medfødt anæmi.

Hos raske personer er der observeret et markant dosisafhængigt fald i urinsyres plasmaniveauer i dosisintervallet 0,05 mg/kg til 0,20 mg/kg.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et randomiseret komparativt fase III-studium med 52 pædiatriske patienter blev 27 patienter behandlet med den anbefalede intravenøse dosis af rasburikase på 0,20 mg/kg/dag i 4 til 7 dage (< 5 år: n=11; 6-12 år: n=11; 13-17 år: n=5), og 25 patienter med daglig oral dosis af allopurinol i 4 til 8 dage. Resultaterne viste en signifikant hurtigere virkning af Fasturtec sammenlignet med allopurinol. 4 timer efter første dosis var der en signifikant forskel i den gennemsnitlige procentvise ændring i forhold til plasmakoncentrationen af urinsyre ved baseline ($p < 0,0001$) i gruppen, som fik Fasturtec (-86 %), sammenlignet med allopurinol-gruppen (-12,1 %).

Tidsrummet frem til første bekræftede normalisering af urinsyreværdier hos patienter med hyperurikæmi er 4 timer for Fasturtec og 24 timer for allopurinol. Endvidere ledsages den hurtige regulering af urinsyreniveauet hos denne population af en forbedret nyrefunktion. Det fører så igen til effektiv udskillelse af serum-phosphatbelastningen, hvilket forebygger yderligere nedsættelse af nyrefunktionen på grund af henfald af calcium/phosphor.

I et randomiseret (1:1:1), multi-center, open-label studium blev 275 voksne patienter med leukæmi og lymfomer samt risiko for at udvikle hyperurikæmi og tumorlysesyndrom (TLS) behandlet med enten rasburikase intravenøst 0,2 mg/kg/dag i 5 dage (arm A: n=92), rasburikase intravenøst 0,2 mg/kg/dag fra dag 1 til dag 3 efterfulgt af allopurinol 300 mg oralt en gang dagligt fra dag 3 til dag 5 (overlap på dag 3: rasburikase og allopurinol administreret med ca. 12 timers mellemrum) (arm B: n=92) eller allopurinol 300 mg oralt en gang dagligt i 5 dage (arm C: n=91). Responsraten med hensyn til niveauet af urinsyre (andel af patienter med plasma-urinsyre $\leq 7,5$ mg/dl ($\leq 0,42$ mmol/l) fra dag 3 til dag 7 efter initiering af behandling for hyperurikæmi) var 87% i arm A, 78% i arm B og 66% i arm C. Responsraten i arm A var signifikant højere end i arm C ($p=0,0009$); responsraten var højere i arm B end i arm C, dog var forskellen ikke statistisk signifikant. 4 timer efter doseringen på dag 1 var urinsyrekoncentrationen < 2 mg/dl ($< 0,11$ mmol/l) hos 96% af patienterne i de to arme, som fik rasburikase, og hos 5% af patienterne i allopurinolarmen. Sikkerhedsdata for patienter behandlet med Fasturtec i studium EFC4978 var i overensstemmelse med den bivirkningsprofil, der blev set i tidligere kliniske studier med fortrinsvis pædiatriske patienter.

I kliniske pivotalstudier blev 246 pædiatriske patienter i (gennemsnitsalder 7 år, aldersgruppe 0 til 17 år) behandlet med rasburikase i doser på 0,15 mg/kg/dag eller 0,20 mg/kg/dag i 1 til 8 dage (hovedsagelig 5 til 7 dage). Effektiviteten målt på 229 patienter viste en generel responsrate

(normalisering af plasma-urinsyre-niveau) på 96,1%. Sikkerhedsresultater fra 246 patienter stemte overens med bivirkningsprofilen i hele populationen.

I langtidsikkerhedsstudier viste en analyse af data fra 867 pædiatriske patienter (gennemsnitsalder 7,3 år, aldersgruppe 0 til 17), som blev behandlet med rasburikase 0,20 mg/kg/dag i 1 til 24 dage (hovedsagelig 1 til 4 dage), resultater, der er i overensstemmelse med kliniske pivotalstudier med hensyn til effekt og sikkerhed.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Rasburikases farmakokinetik blev undersøgt hos både pædiatriske og voksne patienter med leukæmi, lymfomer eller andre maligne hæmatologiske lidelser.

Absorption

Efter infusion af rasburikase i doser på 0,20 mg/kg/dag opnås steady state på dag 2-3. Der blev observeret minimal akkumulering af rasburikase mellem dag 1 og 5 (<1,3 gange).

Distribution

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen varierede fra 110 til 127 ml/kg hos pædiatriske patienter og fra 75,8 til 138 ml/kg hos voksne patienter, hvilket svarer til det fysiologiske vaskulære volumen.

Biotransformation

Rasburikase er et protein, hvorfor det: 1) ikke forventes at bindes til andre proteiner, 2) forventes at blive metaboliseret som andre proteiner, hvilket vil sige ved peptidhydrolyse, 3) sandsynligvis ikke vil have interaktioner med andre lægemidler.

Elimination

Clearance af rasburikase var ca. 3,5 ml/time/kg. Den gennemsnitlige terminale halveringstid var sammenlignelig for pædiatriske og voksne patienter og i størrelsesordenen 15,7-22,5 timer. Clearance er øget (ca. 35%) hos børn og unge sammenlignet med voksne, førende til lavere systemisk eksponering. Renal elimination af rasburikase formodes at bidrage i mindre grad til clearance.

Særlige patientpopulationer

Hos voksne (≥ 18 år) havde alderen, kønet, basisniveauet af leverenzymen og kreatininclearance ingen betydning for farmakokinetikken af rasburikase. Et sammenlignende, krydset studium viste, at efter administration af rasburikase 0,15 eller 0,20 mg/kg var den geometriske middelværdi af legemsvægt-normaliseret-clearance ca. 40% lavere hos japanere (n=20) end hos kaukasere (n=26).

Da stoffet forventes at blive omsat via peptidhydrolyse, antages nedsat leverfunktion ikke at have nogen indflydelse på farmakokinetikken.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data har ikke afsløret specifikke risici for mennesker i konventionelle studier af farmakologisk sikkerhed, toksikologi og genotoksicitet. Tolkningen af ikke-kliniske studier begrænses af tilstedeværelsen af endogen uratoxidase i de standardiserede dyreforsøgsmodeller.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver:

alanin

mannitol

dinatriumphosphatdodecahydrat

dinatriumphosphatdihydrat

natriumdihydrogenphosphatdihydrat.

Solvens:
poloxamer 188
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. For at forebygge eventuel lægemiddeluforlidelighed skal rasburikase opløsningen indgives som infusion gennem en anden dropslange end den, der anvendes til infusion af kemoterapeutiske midler. Hvis det ikke er muligt at anvende en separat dropslange, skal slangen gennemskyllles med en saltvandsopløsning mellem infusion af kemoterapeutiske midler og rasburikase. Der bør ikke anvendes filter ved infusionen. På grund af potentiel inkompatibilitet må glucoseinfusionsvæske ikke anvendes til fortynding.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Det anbefales at anvende opløsningen umiddelbart efter rekonstitution eller fortynding. Det er imidlertid påvist, at holdbarheden efter anbrud er 24 timer ved opbevaring mellem +2°C og 8°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver i hætteglas: opbevares i køleskab (ved 2°C - 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i originalemballagen beskyttet mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution eller fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fasturtec leveres i en pakning med:

3 hætteglas à 1,5 mg rasburikase og 3 ampuller à 1 ml solvens. Pulveret leveres i 2 ml eller 3 ml hætteglas af klart glas (type I) med gummiprop og solvensen i 2 ml klar glasampul (type I).

1 hætteglas à 7,5 mg rasburikase og 1 ampul à 5 ml solvens. Pulveret leveres i 10 ml hætteglas af klart glas (type I) med gummiprop og solvensen i 5 ml klar glasampul (type I).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rasburikase skal opløses i hele indholdet i den medfølgende ampul med solvens (hætteglasset med 1,5 mg rasburikase skal rekonstitueres med 1 ml ampul med solvens – hætteglasset med 7,5 mg rasburikase skal rekonstitueres med 5 ml ampul med solvens). Rekonstitutionen giver en opløsning med en koncentration på 1,5 mg/ml rasburikase, som skal fortyndes yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsopløsning.

Fremstilling af opløsning:

Et hætteglas med rasburikase tilsættes en ampul solvens under kontrollerede og validerede aseptiske forhold, hvorefter glasset vippe forsigtigt.

Må ikke rystes.

Kontrolleres visuelt før brug. Kun klare og farveløse opløsninger uden partikler bør anvendes.

Medicinen er beregnet til enkeltdosering. Ikke anvendt opløsning bør bortskaffes.

Da solvensen ikke indeholder konserveringsmiddel, skal fortynding af den fremstillede opløsning ske

under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Fortynding før infusion:

Den nødvendige mængde færdigblandet opløsning afhænger af patientens legemsvægt. Det kan være nødvendigt at anvende flere hætteglas for at opnå en tilstrækkelig mængde rasburikase til en enkelt infusion. Den nødvendige mængde færdigblandet opløsning fra et eller flere hætteglas skal fortyndes yderligere med en natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) op til et volumen på i alt 50 ml. Koncentrationen af rasburikase i den færdige infusionsopløsning afhænger af patientens legemsvægt. Da opløsningen ikke indeholder konserveringsmiddel, skal den fortyndede infusionsopløsning indgives omgående.

Infusion:

Den færdige opløsning skal indgives som infusion over 30 minutter.

Håndtering af prøver:

Hvis det er nødvendigt at overvåge urinsyreverdier, skal følgende procedurer for håndtering af prøver følges for at undgå ex vivo-nedbrydning. Blodet indsamles i nedkølede rør med heparin til modvirkning af koagulation. Prøverne nedsænkes i bad med is/vand. Plasmaprøverne tilberedes straks ved centrifugering i en nedkølet centrifuge (4°C). Endelig skal plasma opbevares i bad med is/vand og analyseres for urinsyre inden for 4 timer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/170/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. februar 2001

Dato for seneste fornyelse: 9. februar 2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLERE ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillere(n) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Sanofi Winthrop Industrie
Route d'Avignon
30390 Aramon
Frankrig

Navn og adresse på fremstillere(n) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Sanofi S.r.l.
Via Valcanello, 4
03012 Anagni (FR)
Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNING MED 3 PULVER HÆTTEGLAS OG 3 SOLVENS AMPULLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fasturtec 1,5 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Rasburikase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

rasburikase 1,5 mg/1 ml

rasburikase er produceret ved genteknologi i *Saccharomyces cerevisiae*-stammer

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer i pulver: alanin, mannitol, dinatriumphosphatdodecahydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat.

Solvens: poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

3 hætteglas og 3 ampuller

1,5 mg/1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Rekonstitution nødvendig med hele ampullens indhold af solvens (1 ml)

Til intravenøs brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes umiddelbart efter rekonstitution eller fortynding

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/170/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PULVER/HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Fasturtec 1,5 mg/ml pulver til sterilt koncentrat
rasburikase
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,5 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**SOLVENS/AMPUL****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til rasburikase 1,5 mg

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNING MED 1 PULVERHÆTTEGLAS OG 1 SOLVENS AMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Fasturtec 1,5 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

rasburikase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

rasburikase 7,5 mg/ 5 ml

rasburikase er produceret ved genteknologi i *Saccharomyces cerevisiae*-stammer.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer i pulver: alanin, mannitol, dinatriumphosphatdodecahydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat.

Solvens: poloxamer 188, vand til injektionsvæske

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE

Pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas og 1 ampul.

7,5 mg/5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Rekonstitution nødvendig med hele ampullens indhold af solvens (5 ml).

Til intravenøs brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes umiddelbart efter rekonstitution eller fortynding

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke nedfryses

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/00/170/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PULVER/HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Fasturtec 1,5 mg/ml pulver til sterilt koncentrat
rasburicase
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

7,5 mg

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SOLVENS/AMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Solvens til rasburikase 7,5 mg

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Fasturtec 1,5 mg/ml pulver og solvens til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. rasburikase

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, sygeplejersken eller sygehusapoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Fasturtec
3. Sådan får du Fasturtec
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Fasturtec indeholder den aktive ingrediens rasburikase.

Rasburikase bruges til at nedsætte eller forebygge høje niveauer af urinsyre i blodet hos voksne, børn og unge (i alderen 0 til 17 år) med blodsygdomme (hæmatologiske sygdomme) lige før eller under kemoterapeutisk behandling.

Når du er i kemoterapi, bliver kræftceller ødelagt, og der frigives store mængder urinsyre til blodet. Fasturtec gør det lettere for kroppen at fjerne denne urinsyre via nyrerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Fasturtec

Du må ikke få Fasturtec hvis du:

- er **allergisk** (overfølsom) over for rasburikase, andre urikaser eller et af de øvrige indholdsstoffer i Fasturtec (angivet i punkt 6).
- lider af **hæmolytisk anæmi** (en blodsygdom med unormal nedbrydning af røde blodlegemer).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, den kliniske farmaceut eller sundhedspersonalet, hvis du tidligere har haft allergiske reaktioner.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde har haft allergiske reaktioner på grund af andre typer medicin: Fasturtec kan forårsage allergi-lignende reaktioner som for eksempel alvorlig anafylaksi inklusive anafylaktisk shock (pludselig livstruende eller dødelig allergisk reaktion).

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer, da det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen:

- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- hoste eller hvæsende vejrtrækning
- besvær med at trække vejret eller synke
- udslæt, kløe eller nældefeber på huden

Dette kan være de første tegn på en **alvorlig allergisk reaktion**. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Fasturtec, og du kan have brug for anden behandling.

Det vides ikke, om risikoen for at udvikle en allergisk reaktion øges, hvis behandlingen med Fasturtec gentages.

I tilfælde af blodsygdomme, hvor de røde blodlegemer unormalt bliver nedbrudte (hæmolyse), eller unormale blodpigmentniveauer (methæmoglobinæmi), vil din læge øjeblikkeligt og permanent stoppe behandlingen med Fasturtec.

Brug af anden medicin sammen med Fasturtec

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Fortæl din læge hvis du er, eller tror du er gravid, eller hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der findes ingen tilgængelig information om evnen til at køre eller betjene maskiner.

Fasturtec indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder op til 10,5 mg natrium (hoved komponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,53 % af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Fasturtec

Fasturtec skal gives inden eller i begyndelsen af dit kemoterapiforløb.

Lægemidlet indgives i en vene (intravenøst) som en infusion, der i gennemsnit varer 30 minutter.

Dosis beregnes ud fra din legemsvægt.

Den anbefalede dosis er 0,20 mg pr. kg legemsvægt pr. dag både til børn og voksne.

Fasturtec gives én gang daglig, i op til 7 dage.

Urinsyreniveauet i blodet vil blive kontrolleret og din læge vil bestemme den præcise varighed af behandlingen. Lægen kan også teste dit blod for at sikre sig, at du ikke udvikler blodsygdomme.

Hvis du har fået for meget Fasturtec

Hvis det sker, vil din læge nøje overvåge påvirkningen af dine røde blodlegemer og behandle de symptomer, der måtte opstå.

Spørg lægen, sygeplejersken eller den kliniske farmaceut, hvis der er noget, du er i tvivl om vedrørende brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fasturtec gives sammen med andre lægemidler, som også kan give bivirkninger.

Hvis du pludselig opdager:

- Hævelse af ansigtet, læberne, tungen eller andre dele af kroppen
- Åndenød, hvæsen ved vejrtrækning, eller vejrtrækningsproblemer
- Udslæt, kløe eller nældefeber

Fortæl det omgående til din læge, sygeplejerske eller kliniske farmaceut, da dette kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi). Disse er sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer).

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Diarre
- Opkastning
- Kvalme
- Hovedpine
- Feber

Almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Allergiske reaktioner, primært udslæt og nældefeber.

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- Alvorlige allergiske reaktioner som for eksempel anafylaksi (sjælden) inklusive anafylaktisk shock (hyppighed ikke kendt), som kan være dødelig
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Hvæsende vejtrækning eller problemer med at trække vejret (bronkospasmer)
- Blodsygdomme, såsom sygdomme, hvor de røde blodlegemer nedbrydes (hæmolyse) eller ødelægges (hæmolytisk anæmi), eller unormalt niveau af blodpigment (methæmoglobinæmi)
- Kramper

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer):

- Løbenæse, stoppet næse, nysen, trykken i ansigtet eller smerter (rhinitis).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Ufrivillige muskelsammentrækninger.

Hvis du opdager nogle af disse bivirkninger, skal du fortælle det til lægen, sygeplejersken eller sygehusfarmaceuten.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller sygehusfarmaceuten. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis opløsningen er uklar og/eller indeholder partikler.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Fasturtec indeholder

- Aktivt stof: rasburikase 1,5 mg/ml. Rasburikase produceres ved hjælp af genteknologi i en mikroorganisme der hedder *Saccharomyces cerevisiae*

- Øvrige indholdsstoffer i pulveret: alanin, mannitol, dinatriumphosphatdodecahydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumdihydrogenphosphatdihydrat.
- Øvrige indholdsstoffer i solvensen: poloxamer 188, vand til injektionvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Fasturtec leveres som pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til sterilt koncentrat) med solvens.

Pulveret er en helt eller brækket hvid til offwhite pellet.

Solvensen er en farveløs og klar væske.

Pakninger med 3 hætteglas á 1,5 mg rasburikase og 3 ampuller med 1 ml solvens. Pulveret leveres i 2 ml eller 3 ml klare hætteglas med gummilukker og solvensen i en 2 ml klar glas ampul (type I).

Pakning med 1 hætteglas á 7,5 mg rasburikase og 1 ampul med 5 ml solvens. Pulveret leveres i 10 ml klare hætteglas med gummilukker og solvensen i en 5 ml klar glas ampul (type I).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

Fremstillere

Sanofi S.r.l.
Via Valcanello, 4
03012 Anagni (FR)
Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Fasturtec, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België /Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. Aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 (0)20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800.536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

Sanofi sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Se punkt 3 "Sådan skal du bruge Fasturtec" samt praktisk information om fremstilling og håndtering nedenfor.

Fasturtec skal fremstilles (rekonstitueres) med hele voluminet af den medfølgende solvens (f.eks. skal indholdet af en 1,5 mg rasburikaseampul opløses i 1 ml fra solvensampullen; og 7,5 mg rasburikase fra en ampul skal opløses i de 5 ml solvens fra 5 ml solvensampullen). Rekonstitutionen resulterer i en

opløsning på 1,5 mg/ml, der skal fortyndes yderligere med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%).

Fremstilling (rekonstitution) af opløsning:

Et hætteglas med rasburikase tilsættes indholdet fra en solvensampul under kontrollerede og validerede aseptiske forhold, hvorefter glasset vippes forsigtigt.

Må ikke rystes.

Kontrolleres visuelt før brug. Kun klare og farveløse opløsninger uden partikler bør anvendes.

Medicinen er beregnet til enkeltdosering. Ikke anvendt opløsning bør bortskaffes.

Da solvensen ikke indeholder konserveringsmiddel, skal fortynding af den fremstillede opløsning ske under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Fortynding før infusion:

Den nødvendige mængde færdigblandet opløsning afhænger af patientens legemsvægt. Det kan være nødvendigt at anvende flere hætteglas for at opnå en tilstrækkelig mængde rasburikase til en enkelt infusion. Den nødvendige mængde færdigblandet opløsning fra et eller flere hætteglas skal fortyndes yderligere med saltvandsopløsning 9 mg/ml (0,9%) op til et volumen på i alt 50 ml. Koncentrationen af rasburikase i den færdige infusionsopløsning afhænger af patientens legemsvægt.

Den rekonstituerede opløsning indeholder ikke konserveringsmiddel, derfor skal den fortyndede infusionsopløsning indgives omgående.

Infusion:

Den fortyndede infusionsopløsning skal indgives som infusion over 30 minutter.

Håndtering af prøver:

Hvis det er nødvendigt at overvåge urinsyreverdier, skal følgende procedurer for håndtering af prøver følges nøje for at undgå *ex vivo* nedbrydning af analytten. Blodet indsamles i nedkølede rør med heparin til modvirkning af koagulation. Prøverne nedsænkes i is-/vandbad. Plasmaprøverne tilberedes straks ved centrifugering i en nedkølet centrifuge (4°C). Endelig skal plasma opbevares i is-/vandbad og analyseres for urinsyre inden for 4 timer.