

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES
PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

PrFASTURTEC®
(rasburicase pour injection)
Poudre pour injection
Norme reconnue

1,5 mg/flacon et 7,5 mg/flacon
(1,5 mg/mL/flacon)

Agent uricolytique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
31 mai 2023

N° de contrôle de la présentation : 269566

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

PrFASTURTEC®
(rasburicase pour injection)

Poudre pour injection
Norme reconnue

1,5 mg/flacon et 7,5 mg/flacon

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Agent uricolytique

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

FASTURTEC (rasburicase pour injection) est une enzyme recombinante, l'urate-oxydase, produite par une souche de *Saccharomyces cerevisiae* génétiquement modifiée. L'ADNc codant pour la rasburicase a été cloné d'une souche d'*Aspergillus flavus*.

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.

Pharmacocinétique

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). La demi-vie d'élimination globale était de 18 heures. On n'a observé aucune accumulation de rasburicase entre les jours d'administration 1 et 5. Le volume moyen de distribution de la rasburicase était compris entre 110 et 127 mL/kg.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FASTURTEC (rasburicase pour injection) est indiqué pour le traitement et la prévention de l'hyperuricémie chez les enfants et les adultes atteints de cancer.

CONTRE-INDICATIONS

FASTURTEC (rasburicase pour injection) ne devrait 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.

FASTURTEC ne devrait pas être administré à des patients ayant des antécédents connus de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ou d'autres anomalies du métabolisme cellulaire qu'on sait provoquer une anémie hémolytique [voir « Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique » et la section relative aux populations particulières].

MISES EN GARDE

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 MISES EN GARDE, 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 (par ex. patients d'ascendance africaine ou méditerranéenne) avant de commencer un traitement par FASTURTEC (voir MISES EN GARDE, Hémolyse; Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]).
- 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 MISES EN GARDE, Méthémoglobinémie).
- 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 PRÉCAUTIONS, Effets sur l'exactitude des mesures de laboratoire).

Généralités

L'expérience clinique acquise avec FASTURTEC (rasburicase pour injection) démontre que, comme d'autres protéines, FASTURTEC peut provoquer des réactions allergiques sévères chez l'humain, y compris l'anaphylaxie et / ou un choc anaphylactique avec un potentiel issue fatale. Cette expérience montre également qu'il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler tout déclenchement de réaction indésirable de type allergique, en particulier un bronchospasme, douleur thoracique et sensation d'oppression thoracique, la dyspnée, l'hypoxie, l'hypotension, le choc et 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.

L'innocuité et l'efficacité de FASTURTEC ont été établies pour une durée de traitement de sept jours au maximum. Elles n'ont été établies pour aucun autre schéma de traitement et 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.

Hémolyse

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 intense. Par conséquent, FASTURTEC est contre-indiqué chez les patients présentant un tel déficit, pour éviter une anémie hémolytique dans cette population de patients.

On recommande de soumettre à un dépistage les patients présentant un risque accru de déficit en G6PD (par ex., patients d'ascendance africaine ou méditerranéenne) avant de commencer un traitement par FASTURTEC.

Méthémoglobinémie

On a observé de rares cas de méthémoglobinémie associée à l'utilisation de FASTURTEC. Si on identifie une méthémoglobinémie chez un patient recevant FASTURTEC, arrêter immédiatement et définitivement l'administration de FASTURTEC et appliquer les mesures qui s'imposent.

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, puis 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.

Femmes qui allaitent

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments le sont, il ne faut pas administrer FASTURTEC à des femmes qui allaitent.

Activité immunogène

On a décelé des anticorps anti-FASTURTEC chez 24 (86 %) des 28 volontaires adultes en bonne santé, dans les 6 semaines suivant une perfusion intraveineuse unique. Lors des études cliniques, on a décelé chez 24 des 218 patients (11%) ayant reçu une cure unique de 5 à 7 jours de FASTURTEC une réponse anticorps dans les 4 semaines suivant l'administration. Il s'est produit durant les études cliniques des réactions d'allergie cliniquement significatives à FASTURTEC; toutefois, le risque relatif de réaction d'allergie chez les patients présentant des anticorps anti-FASTURTEC (voir tableau 1 ci-dessous) n'a pas été déterminé.

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

PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les sujets en bonne santé comme chez les patients, ni l'âge ni le sexe n'influent notablement sur la pharmacocinétique de FASTURTEC (rasburicase pour injection), comme l'indique l'analyse pharmacocinétique de population.

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.

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 falloir administrer FASTURTEC de nouveau, car ce type d'intervention peut l'éliminer de l'organisme.

Effets sur l'exactitude des mesures 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, on doit utiliser une technique spéciale de traitement des échantillons de plasma 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.

Cancérogénèse, mutagenèse et infertilité

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.

FASTURTEC n'a pas affecté la performance de reproduction ni la fertilité des rats mâles ou femelles.

Utilisation en pédiatrie

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

Activité immunogène

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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 son activité uricolytique.

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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

On a signalé des réactions indésirables chez des patients, enfants et adultes, lors de diverses études

cliniques sur l'efficacité et l'innocuité de FASTURTEC, ainsi que lors d'une étude spécifiquement conçue pour recueillir des données d'innocuité 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 1 : Incidence des réactions indésirables

| Réaction indésirable | Étude avec comparateur | | | | Études 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 reliées au traitement par FASTURTEC) : douleur abdominale, anémie, dorsalgie, constipation, toux, dyspnée, épistaxis, granulocytopénie, hyperglycémie, hypertension, hypocalcémie, hypotension, douleur au point d'injection, réaction au point d'injection, mucosite, douleur, pharyngite, septicémie, douleur squelettique, thrombocytopénie.

Réactions indésirables au médicament post-commercialisation

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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

La quantité maximum de FASTURTEC administrée en dose unique est 0,20 mg/kg. La dose maximum de FASTURTEC administrée par jour est 0,40 mg/kg. 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 de FASTURTEC doit faire l'objet d'une surveillance attentive en vue de déceler toute hémolyse et de mesures générales de soutien, du fait qu'on n'a identifié aucun antidote spécifique à FASTURTEC.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

FASTURTEC (rasburicase pour injection) devrait 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 (voir ci-dessous).

Reconstitution et dilution

Ajouter 1 mL de la solution de reconstitution fournie (solvant) à chacun des flacons renfermant 1,5 mg de FASTURTEC ou ajouter 5 mL de la solution de reconstitution fournie (solvant) à chacun des flacons renfermant 7,5 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 3 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.

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 15 mL au moins 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.

| Format du flacon | Volume de solvant à ajouter au flacon | Concentration nominale par mL |
|-------------------------|--|--------------------------------------|
| 1,5 mg | 1 mL | 1,5 mg |
| 7,5 mg | 5 mL | 1,5 mg |

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : Rasburicase

Formule structurelle : La rasburicase est une protéine tétramère, formée de 4 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  EMTVCVLLG
EIETSYTKAD  NSVIVATDSI  KNTIYITAKQ  NPVTPPELFG  SILGTHFIEK
YNHIIHAAHVN IVCHRWTRMD  IDGKPHPSF  IRDSEEKRVN  QVDVVEGKGI
DIKSSLSGLT  VLKSTNSQFW  GFLRDEYTTL  KETWDRILST  DVDATWQWKN
FSGLQEVRSR  VPKFDATWAT  AREVTLKTFA  EDNSASVQAT  MYKMAEQILA
RQQLIETVEY  SLPNKHYFEI  DLSWHKGLQN  TGKNAEVFAP  QSDPNGLIKC
TVGRSSLKSKL
```

Formule moléculaire : $C_{1523} H_{2383} N_{417} O_{462} S_7$

Masse moléculaire : Monomère : environ 34 kDa

Forme posologique :

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

Composition :

Produit :

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).

7,5 mg/5 mL/flacon

Le flacon de verre de 7,5 mg contient 7,5 mg de rasburicase, 53 mg de mannitol, 79,5 mg de L-alanine et entre 63 et 71,5 mg de phosphate dibasique de sodium.

La solution de reconstitution stérile qui l'accompagne contient 5,0 mL d'eau stérile pour injection, USP, et 5,0 mg de poloxamère 188 (agent antiagrégant).

Stabilité et recommandations de conservation

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 devrait être utilisée immédiatement (dans les 3 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.

NE PAS ADMINISTRER LA SOLUTION EN INJECTION RAPIDE.

PRÉSENTATION

FASTURTEC est présenté dans une boîte renfermant les éléments suivants :

1,5 mg/flacon

- 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.

7,5 mg/flacon

- 1 flacon contenant 7,5 mg de rasburicase sous forme de poudre lyophilisée stérile et 1 ampoule contenant 5 mL de solution de reconstitution (solvant) stérile. La poudre est présentée dans un flacon de verre incolore de 10 mL muni d'un bouchon en caoutchouc et le solvant est présenté dans une ampoule de verre transparent de 5 mL.

PHARMACOLOGIE

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

Pharmacologie animale

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 le 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.

Pharmacologie clinique

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 allantoiné. FASTURTEC est donc contre-indiqué chez les patients présentant un déficit en G6PD, pour prévenir une anémie hémolytique dans cette population de patients.

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.

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les patients insuffisants rénaux.

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. FASTURTEC® n'inhibe aucune des voies anaboliques intervenant dans la synthèse des acides nucléiques.

Pharmacocinétique

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 multidoses des deux études.

Tableau 2 : Paramètres pharmacologiques

| 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 |

Pharmacocinétique chez des populations particulières

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.

Études cliniques

Au cours de 3 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). L'administration avait lieu avant et pendant le traitement antitumoral, c'est-à-dire une chimiothérapie générale (n = 196) ou une stéroïdothérapie (n = 69).

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 ≤ 6,5 mg/dL (patients < 13 ans) ou ≤ 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 de 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).

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).

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). 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 (ASC_{0-96h}) supérieure à celle observée dans le groupe allopurinol. L' ASC_{0-96h} de l'acide urique était définie comme l'aire sous la courbe en fonction du temps de la concentration plasmatique d'acide urique (mg•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' ASC_{0-96h} .

Les données démographiques des deux volets de l'étude (FASTURTEC c. allopurinol) étaient les

¹ Les 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., $8 \text{ mg/dL} \times 59 = 472 \mu\text{mol/L}$).

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'ASC_{0-96h} de l'acide urique était notablement plus basse dans le groupe FASTURTEC (128 ± 14 (É.-T.) mg•h/dL) que dans le groupe allopurinol (328 ± 26 (É.-T.) mg•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.

Analyses groupées

Administration

Pour l'ensemble des données groupées des 3 études cliniques (n = 265), la dose quotidienne totale de FASTURTEC allait de 0,15 à 0,40 mg/kg, 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 l'innocuité 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 ≥ 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 « Études cliniques, 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).

Le tableau ci-après résume les données cliniques.

Tableau 3 : Résumé des données des études cliniques

| | Étude 1 | Étude 2 | Étude 3 | | Données groupées - FASTURTEC | |
|--|--|--|--|-----|--|---|
| Patients (n, type) | 130 enfants, 1 adulte | 89 enfants, 18 adultes | 52 enfants FASTURTEC (n=27) Allopurinol (n=25) | | n = 265 enfants et adultes (note : pour 4 patients, on ne disposait pas d'échantillon d'acide urique de base) | |
| Posologie de FASTURTEC mg/kg/jour (n) | 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)* | 0,15 mg/kg/jour (n=105) 0,3-0,4 mg/kg/jour, dose divisée (n=2)* | 0,2 mg/kg/jour (n=26) 0,3-0,4 mg/kg/jour, dose divisée (n=1)* | | 0,15 mg/kg/jour (n=116) 0,20 mg/kg/jour (n=135) 0,30 B 0,40 mg/kg/jour, dose divisée (n=14)* | |
| Données démographiques des patients | | | | | | |
| Âge < 13 ans (%) | 76% | 76% | 82% | 76% | 77% | |
| Sexe masculin (%) | 67% | 61% | 82% | 72% | 64% | |
| Race blanche (%) | 83% | 91% | 59% | 72% | 84% | |
| Indice ECOG <1 (%) | 67% | 92% | 89% | 84% | 79% | |
| Leucémie (%) | 88% | 89% | 74% | 76% | 79% | |
| Mesures de l'issue | | | | | | |
| | | | | | Acide urique avant traitement < 8mg/dL (n=200) | Hyperuricémies avant traitement ≥ 8mg/dL (n=61) |
| Réduction de l'acide urique 4 h après la première dose (%) | 85% | 88% | 86% | 12% | 98% | 72% |
| Maintien de l'acide urique à 48 h ** (% de patients) | 92% à 0,15 mg/kg/jour 95% à 0,20 mg/kg/jour | 99% | 96% | 96% | 99% | 92% |

* Note B : l'innocuité et l'efficacité de doses divisées n'ont pas été établies

** Le maintien de la concentration d'acide urique à 48 heures est défini comme 1) l'obtention d'une concentration d'acide urique de ≤ 6,5 mg/dL (patients < 13 ans) ou ≤ 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.

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 études 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.

TOXICOLOGIE

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.

Toxicité pour le développement et le système reproducteur

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.

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.

RÉFÉRENCES

1. Brogard JM, Coumaros D, Frankhauser J, Stahl A, Stahl J. Enzymatic uricolysis: a study of the effect of a fungal urate-oxidase. *Rev Eur Etudes Clin Biol* 1972;17:890-895.
2. Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, Harvey E, Lascombes F. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricemia. *Br J Cancer* 1998;77(Suppl 4):18-20.
3. Pui C-H, Relling MV, Lascombes F, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813-1816.
4. Bayol A, Bonnet MC. Comparison between Uricozyme and SR29142. Sanofi Recherche Internal Report: RS0083960306/01, July 5, 1997.
5. Masera G, Janokovic M, Zurlo M, Locasciulli A, Rossi M, Uderzo C, Recchia M. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr* 1982 Jan;100(1):152-5.
6. Lascombes F, Sommelet D, Gebhard F, et al. High efficacy of recombinant urate oxidase in prevention of renal failure related to tumor lysis syndrome (TLS) *Blood*. 1998;92:237b. Abstract 4019.
7. Pui C-H, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2001; 19:697-704.
8. Goldman SC, Holcenberg S, Finklestein Z, et al. A randomised comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001;97:2998- 3003.
9. Pui C-H, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia*. 2001;15:1505-1509.
10. Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002; 13:789-795.
11. Atra A, Gerrard M, Hobson R et al. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). Results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer* 1998; 77:2281-2285.
12. Bowman WP, Shuster JJ, Cook B et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1252-1261

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

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

**PrFASTURTEC®
(rasburicase pour injection)**

Poudre pour injection
Norme reconnue

1,5 mg/flacon et 7,5 mg/flacon

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FASTURTEC et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à 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.

Pourquoi FASTURTEC est-il utilisé?

FASTURTEC est utilisée 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 de FASTURTEC?

Ingrédients médicinaux : rasburicase

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

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

FASTURTEC est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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.
- 1 flacon de 7,5 mg de rasburicase et de 1 ampoule de 5 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 connaît pas si le risque de développer une réaction allergique est augmenté 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'anomalies sanguines telles qu'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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

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 croyez avoir pris trop de FASTURTEC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

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.

En prenant FASTURTEC, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. 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 ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
| | Si l'effet est sévère uniquement | Dans tous les cas | |
| RARE 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. | | | ✓ |

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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.

Conservation

Garder hors de la portée de 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.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou téléphonant 1-800-265-7927.

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

Dernière révision : 31 mai 2023