

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fasturtec es un enzima recombinante urato-oxidasa obtenida a partir de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificada. Rasburicasa es una proteína tetramérica con subunidades idénticas con un peso molecular de aproximadamente 34 kDa.

Después de la reconstitución, 1 ml de concentrado de Fasturtec contiene 1,5 mg de rasburicasa.

1 mg corresponde a 18,2 UAE*.

*Una Unidad de Actividad Enzimática (UAE) corresponde a la actividad del enzima que transforma un μmol de ácido úrico en alantoína por minuto en las siguientes condiciones: $+30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ tampón TEA pH 8,9.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada vial de 1,5 mg/ml contiene 0,091 mmol de sodio, es decir 2,1 mg de sodio, y el vial de 7,5 mg/5 ml contiene 0,457 mmol de sodio, es decir 10,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado estéril).

El polvo es blanco o blanquecino, de aspecto aglomerado o no.
El disolvente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en adultos, niños y adolescentes (de entre 0 y 17 años) con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápidas al inicio de la quimioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Fasturtec sólo se debe utilizar antes y durante el inicio de la quimioterapia, dado que actualmente no existen suficientes datos como para recomendar ciclos múltiples de tratamiento.

La dosis recomendada de Fasturtec es de 0,20 mg/kg/día. Fasturtec se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9%) durante 30 minutos (ver sección 6.6).

La duración del tratamiento con Fasturtec puede ser de hasta 7 días, la duración exacta se debe basar en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico.

Población pediátrica

Como no es necesario ningún ajuste, la dosis recomendada es de 0,20 mg/kg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: no es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Fasturtec se debe administrar bajo supervisión de un médico cualificado en quimioterapia de neoplasias hematológicas.

La administración de rasburicasa no requiere cambiar el horario o la pauta de inicio de la quimioterapia citorreductora.

La solución de rasburicasa se debe perfundir durante 30 minutos. La solución de rasburicasa se debe perfundir por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los quimioterápicos para evitar cualquier incompatibilidad de los medicamentos. Si no se puede utilizar una vía alternativa, la vía se debe lavar con solución salina entre la perfusión de quimioterápicos y la de rasburicasa. Para las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Dado que la rasburicasa puede degradar el ácido úrico *in vitro*, se deben tomar precauciones especiales durante la manipulación de la muestra para determinación del ácido úrico en el plasma, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Deficiencia de G6PDH y otros trastornos metabólicos celulares que se conoce que causan anemia hemolítica.

El peróxido de hidrógeno es un subproducto derivado de la conversión del ácido úrico en alantoína. Por tanto, para evitar una posible anemia hemolítica inducida por el peróxido de hidrógeno, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con estos trastornos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Rasburicasa, como otras proteínas, tiene potencial para inducir respuestas alérgicas en seres humanos, tales como anafilaxis, incluyendo shock anafiláctico, con potencial desenlace mortal. La experiencia clínica con Fasturtec demuestra que los pacientes se deben monitorizar estrechamente por aparición de reacciones adversas de tipo alérgico, especialmente reacciones graves de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia (ver sección 4.8). En caso de reacción alérgica grave, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente y se debe iniciar una terapia adecuada.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con antecedentes de alergia atópica.

Actualmente no hay suficientes datos en pacientes que hayan sido tratados repetidamente con Fasturtec como para recomendar múltiples ciclos de tratamiento. Se han detectado anticuerpos anti-rasburicasa tras el tratamiento en pacientes y en voluntarios sanos.

Se han notificado casos de metahemoglobinemia en pacientes que recibían tratamiento con Fasturtec. Se debe interrumpir el tratamiento con Fasturtec de inmediato y permanentemente en los pacientes que hayan desarrollado metahemoglobinemia, y se deben iniciar medidas adecuadas (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de hemólisis en pacientes que recibían tratamiento con Fasturtec. En este caso, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato y permanentemente y se deben iniciar las medidas adecuadas (ver sección 4.8).

La administración de Fasturtec reduce los niveles de ácido úrico por debajo de los niveles normales; por este mecanismo se reduce el riesgo de desarrollar un fallo renal causado por la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales derivada de la hiperuricemia. La lisis tumoral puede también provocar hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia. Fasturtec no es directamente

efectivo en el tratamiento de estas anomalías. Por tanto, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Fasturtec no ha sido investigado en pacientes con hiperuricemia relacionada con enfermedades mieloproliferativas.

Para asegurar una determinación exacta del ácido úrico en plasma durante el tratamiento con Fasturtec, se debe seguir un procedimiento estricto de manipulación de muestras (ver sección 6.6).

Este medicamento contiene hasta 10,5 mg de sodio por vial, equivalente al 0,53% de la ingesta máxima diaria 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Al ser la rasburicasa una enzima, sería un candidato poco probable para las interacciones farmacológicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos del uso de la rasburicasa en mujeres embarazadas. No se pudieron interpretar los resultados en los estudios preclínicos a causa de la presencia de urato oxidasa endógena en los modelos estándar con animales. Fasturtec sólo debe usarse durante el embarazo si fuera estrictamente necesario, debido a que no se puede descartar los efectos teratogénicos de la rasburicasa. No se recomienda el uso de Fasturtec en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo.

Lactancia

Se desconoce si la rasburicasa se excreta en la leche materna. Como proteína, la dosis que se espera que pase a lactantes es muy baja. Durante el tratamiento con Fasturtec, se debe valorar la ventaja de la lactancia frente al riesgo potencial para el lactante.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de la rasburicasa en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Fasturtec se administra concomitantemente como tratamiento de soporte de la quimioterapia citorreductora de neoplasias malignas avanzadas, por lo que es difícil valorar la causalidad de las reacciones adversas, debido a la alta incidencia de efectos adversos esperados tanto por la enfermedad subyacente como por el tratamiento concomitante.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, y diarrea.

En ensayos clínicos, los trastornos hematológicos tales como hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia fueron poco frecuentemente causados por Fasturtec. Se han observado, en algunas poblaciones de riesgo tal como la de los pacientes con deficiencia en G6PDH, casos de anemia hemolítica o metahemoglobinemia, debido a que en la conversión enzimática del ácido úrico

en alantoina por la rasburicasa se produce peróxido de hidrógeno.

Se enumeran las reacciones adversas posiblemente atribuibles a Fasturtec notificadas en los ensayos clínicos, según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Listado tabulado de las reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			- Hemólisis - Anemia hemolítica - Metahemoglobinemia		
Trastornos del sistema inmunológico		-Alergia / reacciones alérgicas (erupciones cutáneas y urticaria)	- Reacciones graves de hipersensibilidad	- Anafilaxis	- Shock anafiláctico*
Trastornos del sistema nervioso	- Cefalea+		- Convulsión**		-Contracción muscular involuntaria**
Trastornos vasculares			- Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			- Broncoespasmo	-Rinitis	
Trastornos gastrointestinales	- Diarrea+ - Vómitos+ + - Náuseas+ +				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Fiebre++				

* Shock anafiláctico con potencial desenlace mortal

** Derivados de la experiencia poscomercialización

+ Poco frecuente G3/4

++ Frecuente G3/4

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Según el mecanismo de acción de Fasturtec, una sobredosis dará lugar a niveles plasmáticos bajos o no detectables de ácido úrico y a un aumento de la producción de peróxido de hidrógeno. Por tanto, si se sospecha que un paciente haya podido recibir una sobredosis, se debe monitorizar la aparición de hemólisis y se deben iniciar medidas generales de soporte, ya que no se ha identificado ningún antídoto específico para Fasturtec.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos, código ATC: V03AF07.

Mecanismo de acción

En seres humanos, el ácido úrico es el último producto de la vía catabólica de las purinas. El aumento agudo de los niveles plasmáticos de ácido úrico durante la quimioterapia citoreductora que conlleva una lisis masiva de células tumorales puede conducir a la insuficiencia e incluso fallo renal, debido a la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales. La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal.

La oxidación enzimática del ácido úrico conduce a la formación estequiométrica de peróxido de hidrógeno. El incremento de peróxido de hidrógeno por encima de los niveles normales puede ser eliminado por antioxidantes endógenos y únicamente se incrementa el riesgo en pacientes con hemólisis por déficit de G6PDH y en pacientes con anemia congénita.

En voluntarios sanos, se observó un notable descenso de los niveles plasmáticos de ácido úrico con el intervalo de dosis entre 0,05 mg/kg y 0,20 mg/kg de Fasturtec.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo clínico comparativo de fase III aleatorizado, realizado en 52 pacientes pediátricos, 27 pacientes fueron tratados con rasburicasa a la dosis recomendada de 0,20 mg/kg/día, intravenosamente, de 4 a 7 días (< 5 años: n=11; 6-12 años: n=11; 13-17 años: n=5), y 25 pacientes con dosis diarias de alopurinol oral, de 4 a 8 días. Los resultados mostraron una acción significativamente más rápida de Fasturtec en comparación con alopurinol. A las 4 horas de la primera dosis, se observó una diferencia significativa ($p < 0,0001$) en la variación porcentual media de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico desde el nivel basal en el grupo de Fasturtec (-86,0%), comparado con el grupo de alopurinol (-12,1%).

El tiempo transcurrido hasta la primera normalización confirmada de los niveles de ácido úrico en pacientes hiperuricémicos es de 4 horas para Fasturtec y de 24 horas para alopurinol. Además, este rápido control del ácido úrico en esta población se acompaña de una mejoría de la función renal. A su vez, ello permite una excreción eficaz del fosfato sérico, evitando un posterior deterioro de la función renal debido a una precipitación calcio/fósforo.

En un estudio aleatorizado (1:1:1), multicéntrico, abierto, 275 pacientes adultos con leucemia y linfoma con riesgo de hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral (SLT) fueron tratados con rasburicasa a dosis de 0,2 mg/kg/día, intravenosamente, durante 5 días (brazo A: n=92), rasburicasa a dosis de 0,2 mg/kg/día, intravenosamente, del día 1 al día 3 seguido de alopurinol oral a dosis de 300 mg una vez al día del día 3 al día 5 (solapándose en el día 3: rasburicasa y alopurinol administrados por separado aproximadamente 12 horas) (brazo B: n=92), o alopurinol oral a dosis de 300 mg una vez al día durante 5 días (brazo C: n=91). La velocidad de respuesta del ácido úrico (proporción de pacientes con niveles de ácido úrico plasmático $\leq 7,5$ mg/dl del día 3 al día 7 después del inicio del tratamiento antihiperuricémico) fue del 87% en el brazo A, 78% en el brazo B, y 66% en el brazo C. la velocidad

de respuesta en el brazo A fue significativamente mayor que en el brazo C ($p=0,0009$); la velocidad de respuesta fue mayor para el brazo B comparado con el brazo C aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los niveles de ácido úrico fueron < 2 mg/dl en el 96% de pacientes en los dos brazos que contenían rasburicasa y en el 5 % de pacientes en el brazo alopurinol a las 4 horas de la dosis en el día 1. Los resultados de seguridad de los pacientes tratados con Fasturtec en el Estudio EFC4978 fueron consistentes con el perfil de reacciones adversas observadas en estudios clínicos previos con pacientes predominantemente pediátricos.

En ensayos clínicos pivotaes, se trataron 246 pacientes pediátricos (edad media 7 años, intervalo de 0 a 17) con rasburicasa a dosis de 0,15 mg/kg/día o 20 mg/kg/día durante 1 a 8 días (principalmente de 5 a 7 días). Los resultados de eficacia en 229 pacientes evaluables mostraron una tasa de respuesta total (normalización en plasma de los niveles de ácido úrico) del 96,1%. Los resultados de seguridad en 246 pacientes fueron consistentes con el perfil de reacciones adversas en la población total.

En estudios de seguridad a largo plazo, un análisis de datos de 867 pacientes pediátricos (edad media 7,3 años, intervalo de 0 a 17) tratados con rasburicasa a 0,20 mg/kg/día durante 1 a 24 días (principalmente de 1 a 4 días) mostró conclusiones consistentes con los ensayos clínicos pivotaes en términos de eficacia y seguridad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de rasburicasa se evaluó tanto en pacientes pediátricos como en adultos, con leucemia, linfoma u otras neoplasias hematológicas malignas.

Absorción

Después de una perfusión de rasburicasa a una dosis de 0,20 mg/kg/día, las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan a los 2 - 3 días. Se observó un acumulación mínima de rasburicasa ($< 1,3$ veces) entre los días 1 y 5 de dosificación.

Distribución

El rango del volumen medio de distribución es de 110 - 127 ml/kg en pacientes pediátricos y de 75,8 a 138 ml/kg en pacientes adultos, respectivamente, lo cual es similar al volumen vascular fisiológico.

Metabolismo

La rasburicasa es una proteína, y por tanto: 1) no se espera que se una a proteínas, 2) se espera que la degradación metabólica siga la ruta de degradación metabólica de otras proteínas, es decir hidrólisis péptica, 3) es poco probable que sea candidata para interacciones medicamento-medicamento.

Eliminación

El aclaramiento renal fue de aprox. 3,5 ml/h/kg. La semivida terminal media fue similar entre pacientes pediátricos y adultos y varió de 15,7 a 22,5 horas. El aclaramiento renal es mayor (aprox. 35%) y, por consiguiente, la exposición sistémica más baja en niños y adolescentes que en adultos. La eliminación renal de la rasburicasa está considerada como una vía de eliminación minoritaria.

Poblaciones especiales

En adultos (≥ 18 años), la edad, sexo, enzimas hepáticas basales y aclaramiento de creatinina no tuvieron impacto en la farmacocinética de la rasburicasa. Un estudio cruzado de comparación reveló que después de la administración de rasburicasa a 0,15 o 0,20 mg/kg, los valores medios geométricos de aclaramiento normalizado al peso corporal fue aproximadamente un 40% más bajo en japoneses ($n=20$) que en caucásicos ($n=26$).

Puesto que se prevé que el metabolismo ocurra por hidrólisis péptica, la insuficiencia hepática no debería afectar a la farmacocinética de la rasburicasa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

La presencia de urato-oxidasas endógenas en los modelos animales estándar dificulta la interpretación de los resultados de los estudios no clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

alanina

manitol

fosfato disódico dodecahidrato

fosfato disódico dihidrato

dihidrógeno fosfato sódico dihidrato

Disolvente:

poloxámero 188

agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este producto no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

La solución de rasburicasa se debe perfundir por una vía diferente a la utilizada para la perfusión de los agentes quimioterapéuticos para evitar cualquier tipo de incompatibilidad. Si no se puede utilizar una vía alternativa, la vía se debe lavar con solución salina entre la perfusión de agentes quimioterapéuticos y la de rasburicasa.

No se debe utilizar ningún filtro durante la perfusión.

No se debe utilizar ninguna solución de glucosa para dilución, debido a la potencial incompatibilidad.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se recomienda el uso inmediato después de la reconstitución o dilución. No obstante, se ha demostrado que la estabilidad, tanto después de la reconstitución como de la dilución, es de 24 horas entre +2°C y +8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo en vial: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución o dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Fasturtec se presenta en envases con:

3 viales de 1,5 mg de rasburicasa y 3 ampollas de 1 ml de disolvente. El polvo se presenta en viales de vidrio transparente de 2 ml o 3 ml (tipo I) con un tapón de caucho y el disolvente en una ampolla de vidrio transparente (tipo I) de 2 ml.

1 vial de 7,5 mg de rasburicasa y 1 ampolla de 5 ml de disolvente. El polvo se presenta en viales de vidrio transparente de 10 ml (tipo I) con un tapón de caucho y el disolvente en una ampolla de vidrio transparente (tipo I) de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Rasburicasa se debe reconstituir con el volumen completo de la ampolla de disolvente proporcionada (vial con 1,5 mg de rasburicasa a reconstituir con la ampolla de disolvente de 1 ml; vial con 7,5 mg de rasburicasa a reconstituir con la ampolla de disolvente de 5 ml). Tras la reconstitución, se obtiene una solución con una concentración de 1,5 mg/ml de rasburicasa que se tendrá que diluir en una solución intravenosa de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9%).

Reconstitución de la solución:

Añadir el contenido de una ampolla de disolvente al vial conteniendo rasburicasa y mezclar girándolo muy suavemente bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

No agitar.

Examinar visualmente antes de su uso. Sólo se deben utilizar las soluciones transparentes e incoloras, sin partículas.

De un solo uso. Todo resto de solución no utilizada debe desecharse.

El disolvente no contiene conservantes, por tanto, la solución reconstituida se debe diluir bajo condiciones asépticas controladas.

Dilución antes de la perfusión:

El volumen requerido de solución reconstituida depende del peso corporal del paciente. Puede ser necesario el uso de varios viales para obtener la cantidad de rasburicasa requerida para una administración. El volumen requerido de solución reconstituida, obtenido a partir de uno o varios viales, se debe diluir posteriormente con una solución de cloruro de sodio al 9 mg/ml (0,9%) para obtener un volumen total de 50 ml. La concentración en rasburicasa de la solución final para perfusión depende del peso corporal del paciente.

La solución reconstituida no contiene conservantes, por tanto, la solución diluida se debe perfundir inmediatamente.

Perfusión:

La solución final se deberá perfundir durante 30 minutos.

Manipulación de las muestras:

En caso de que se tenga que monitorizar los niveles de ácido úrico, se debe seguir rigurosamente el siguiente procedimiento de manipulación de las muestras, para evitar la degradación del analito *ex vivo*. La sangre se debe recoger en tubos prerrefrigerados que contengan heparina como anticoagulante. Las muestras se deben sumergir en un baño de agua/hielo. Las muestras de plasma se deben preparar por centrifugación en una centrifuga previamente refrigerada (4 °C). Por último, el plasma se debe mantener en un baño de agua/hielo y la determinación del ácido úrico se debe realizar en las 4 horas siguientes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/170/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de Febrero de 2001

Fecha de la última revalidación: 9 de Febrero de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)
BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(ES) RESPONSABLE(S)
DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Sanofi-Chimie
Route d'Avignon
30390 Aramon
Francia

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

En el prospecto impreso del medicamento debe figurar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote implicado.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE CON 3 VIALES DE POLVO Y 3 AMPOLLAS DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión.

rasburicasa

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

rasburicasa 1,5 mg/1 ml

La rasburicasa se produce por ingeniería genética en una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*

3. LISTA DE EXCIPIENTES

El polvo también contiene: alanina, manitol, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato sódico dihidrato.

Disolvente: poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

3 viales y 3 ampollas

1,5 mg/1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

La reconstitución debe realizarse con todo el contenido de la ampolla de disolvente de 1 ml

Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar inmediatamente después de la reconstitución o dilución.

9 CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/170/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

POLVO/VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo para concentrado estéril
rasburicasa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,5 mg

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

DISOLVENTE/AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para rasburicasa 1,5 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO EXTERIOR

ENVASE CON 1 VIAL DE POLVO Y 1 AMPOLLA DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión
rasburicasa

2. PRINCIPIO ACTIVO

rasburicasa 7,5 mg/5 ml

La rasburicasa se obtiene por ingeniería genética en una cepa de *Saccharomyces cerevisiae*.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

El polvo también contiene: alanina, manitol, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato sódico dihidrato.

Disolvente: poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión

1 vial y 1 ampolla

7,5 mg/5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

La reconstitución debe realizarse con todo el contenido de la ampolla de disolvente de 5 ml.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar inmediatamente después de la reconstitución o dilución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/00/170/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

POLVO/VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo para concentrado estéril
rasburicasa
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

7,5 mg

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

DISOLVENTE/AMPOLLA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para rasburicasa 7,5 mg

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Fasturtec 1,5 mg/ml polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión rasburicasa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Fasturtec y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fasturtec
3. Cómo usar Fasturtec
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Fasturtec
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Fasturtec y para qué se utiliza

Fasturtec contiene como principio activo rasburicasa.

La rasburicasa se utiliza para tratar o prevenir los niveles altos de ácido úrico en sangre que aparecen en adultos, niños y adolescentes (de entre 0 y 17 años) con alteraciones de las células de la sangre (enfermedades hematológicas) que van a recibir o que están recibiendo quimioterapia.

Cuando se administra la quimioterapia, se destruyen las células cancerosas, liberando grandes cantidades de ácido úrico al torrente sanguíneo.

Fasturtec funciona facilitando la eliminación del ácido úrico del cuerpo a través de los riñones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Fasturtec

No use Fasturtec:

- si es **alérgico** (hipersensible) a la rasburicasa, a otra uricasa o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6
- si tiene antecedentes de **anemia hemolítica** (una enfermedad causada por la destrucción anómala de glóbulos rojos).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital si tiene antecedentes de algún tipo de alergia.

Informe a su médico si alguna vez ha tenido algún tipo de reacción alérgica con otros medicamentos; Fasturtec puede provocar reacciones de tipo alérgico como anafilaxis grave incluyendo shock anafiláctico (potencialmente mortal o reacciones alérgicas mortales).

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas y podría necesitar interrumpir el tratamiento:

- hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta
- tos o respiración jadeante
- dificultad para respirar o tragar
- erupción cutánea, picor o urticaria (erupción tipo irritación) en la piel

Estos podrían ser los primeros síntomas de que está sucediendo una **reacción alérgica grave**. Podría ser necesario interrumpir su tratamiento con Fasturtec, y podría necesitar tratamientos adicionales.

No se sabe si la posibilidad de desarrollar una reacción alérgica aumenta si se repite el tratamiento con Fasturtec.

Si aparecieran trastornos de la sangre en los que se produce una destrucción anómala de glóbulos rojos (hemólisis) o niveles anómalos de pigmentos sanguíneos (metahemoglobinemia), su médico interrumpirá de forma inmediata y permanente el tratamiento con Fasturtec.

Uso de Fasturtec con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está, o piensa que pudiera estar embarazada, o si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

No hay información disponible sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Fasturtec contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 10,5 mg de sodio (de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,53% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Fasturtec

Fasturtec se administrará antes o durante su tratamiento de quimioterapia.

Fasturtec se inyecta lentamente en vena, durante aproximadamente 30 minutos.

Su dosis se calculará según el peso corporal.

La dosis recomendada es de 0,20 mg por kg de peso corporal y día, tanto en niños como en adultos.

Se administrará una vez al día, hasta 7 días.

Durante el tratamiento con Fasturtec, su médico realizará análisis de sangre para comprobar los niveles de ácido úrico y decidirá cuánto tiempo durará su tratamiento.

Su médico también podría realizarle análisis de sangre para asegurarse que usted no desarrolla ninguna enfermedad sanguínea.

Si usa más Fasturtec del que debe

Si esto sucede, el médico realizará un control periódico riguroso de los glóbulos rojos en sangre y tratará cualquier síntoma que aparezca.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Fasturtec puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Fasturtec se administrará al mismo tiempo que otros medicamentos que también podrían causar efectos adversos.

Si de repente nota:

- hinchazón en la cara, labios, lengua u otra parte de su cuerpo
- dificultad en la respiración, respiración jadeante o problemas al respirar
- erupción cutánea, picor o urticaria.

Informe inmediatamente a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital ya que estos síntomas pueden ser señal de una reacción alérgica grave (anafilaxis). Estos efectos aparecen de forma rara (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- diarrea
- vómitos
- náuseas
- dolor de cabeza
- fiebre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- reacciones alérgicas, principalmente erupciones cutáneas y urticaria.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- reacciones graves de hipersensibilidad, como anafilaxis (raro) incluyendo shock anafiláctico (frecuencia no conocida) que podría ser mortal
- presión sanguínea baja (hipotensión)
- respiración jadeante o dificultad respiratoria (broncoespasmo)
- alteraciones sanguíneas tales como problemas en los que los glóbulos rojos son destruidos de forma anómala (hemólisis), destruidos (anemia hemolítica), o hay niveles anómalos de pigmentos en la sangre (metahemoglobinemia)
- ataques (convulsión).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- goteo de nariz o congestión nasal, estornudos, presión en la cara o dolor (rinitis).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- movimientos musculares involuntarios (contracción involuntaria del músculo).

Si aprecia cualquiera de estos efectos adversos, informe a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico del hospital, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Fasturtec

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente y/o contiene partículas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Fasturtec

- El principio activo es rasburicasa 1,5 mg/ml. La rasburicasa se obtiene por ingeniería genética en un microorganismo denominado *Saccharomyces cerevisiae*.
- Los demás componentes del polvo son: alanina, manitol, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato disódico dihidrato, dihidrógeno fosfato sódico dihidrato.
- Los demás componentes del disolvente son: poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Fasturtec se presenta como un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado estéril) con un disolvente.

El polvo es blanco o blanquecino, de aspecto aglomerado o no.

El disolvente es un líquido transparente e incoloro.

Envase con 3 viales de 1,5 mg de rasburicasa y 3 ampollas de 1 ml de disolvente. El polvo se presenta en viales de vidrio transparente de 2 ml o 3 ml con un tapón de caucho y el disolvente en una ampolla de vidrio transparente de 2 ml.

Envase de 1 vial de 7,5 mg de rasburicasa y 1 ampolla de 5 ml de disolvente. El polvo se presenta en viales de vidrio transparente de 10 ml con un tapón de caucho y el disolvente en 1 ampolla de vidrio transparente de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsables de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/ Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
sanofi S.r.l.
Tel 800.536389

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>

La siguiente información está dirigida únicamente a **profesionales sanitarios**:
Ver sección 3 “Cómo usar Fasturtec” y la información práctica sobre la preparación y manipulación descrita a continuación.

Fasturtec se debe reconstituir con el volumen completo del disolvente suministrado (es decir, el vial de 1,5 mg de rasburicasa se debe reconstituir con la ampolla de 1 ml de disolvente; el vial de 7,5 mg de rasburicasa se debe reconstituir con la ampolla de 5 ml de disolvente). Tras la reconstitución se obtiene una solución con una concentración de 1,5 mg/ml de rasburicasa que debe ser diluida posteriormente con una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%).

Reconstitución de la solución:

Añadir el contenido de una ampolla de disolvente a un vial que contiene rasburicasa y mezclar girando suavemente bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

No agitar.

Inspeccionar visualmente antes de utilizar. Únicamente se deben utilizar las soluciones transparentes e incoloras y sin partículas.

Solamente para un único uso, cualquier solución sin usar se deberá desechar.

El disolvente no contiene ningún conservante. Por lo tanto, la solución reconstituida se debe diluir bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Dilución antes de la perfusión:

El volumen requerido de solución reconstituida depende del peso corporal del paciente. Puede ser necesario el uso de varios viales para obtener la cantidad de rasburicasa requerida para una administración. El volumen requerido de solución reconstituida, obtenido a partir de uno o varios viales, se tendrá que diluir posteriormente con una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) para obtener un volumen total de 50 ml. La concentración de rasburicasa de la solución final para perfusión depende del peso corporal del paciente.

La solución reconstituida no contiene ningún conservante. Por lo tanto, la solución diluida se tendrá que perfundir inmediatamente.

Perfusión:

La solución final se tendrá que perfundir durante 30 minutos.

Manipulación de muestras:

Si es necesario monitorizar el nivel de ácido úrico de un paciente, se deberá seguir un procedimiento estricto de manipulación de muestras, con el objeto de minimizar la degradación *ex vivo* del analito. La sangre se deberá colocar en tubos previamente refrigerados y que contengan un anticoagulante heparínico. Las muestras se deberán sumergir en un baño de hielo/agua. Las muestras de plasma serán preparadas inmediatamente por centrifugación en una centrífuga previamente refrigerada (4°C). Por último, el plasma se deberá mantener en un baño de hielo/agua y analizar el nivel de ácido úrico dentro de las 4 horas siguientes.