

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oncaspar 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 3750 jednostek (j)** pegaspargazy*.

Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy.

* Substancja czynna to kowalencyjny koniugat L-asparaginazy pochodzącej z *Escherichia coli* z glikolem monometoksylopolietylenowym.

**Jedna jednostka jest definiowana jako ilość enzymu wymagana do uwolnienia 1 μmol amoniaku na minutę w pH 7,3 w temperaturze 37°C.

Aktywność tego produktu leczniczego nie powinna być porównywana z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami tej samej klasy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały do białawego proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oncaspar wskazany jest jako element skojarzonego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat oraz u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Oncaspar powinien być przepisywany i podawany przez lekarzy i (lub) personel opieki zdrowotnej mający doświadczenie w stosowaniu produktów przeciwnowotworowych. Produkt leczniczy należy podawać w warunkach szpitalnych, przy zapewnionym dostępie do zestawu reanimacyjnego. Należy ściśle monitorować oraz uważnie obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego przez cały okres podawania produktu (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt leczniczy Oncaspar zazwyczaj stosuje się jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych (patrz również punkt 4.5).

Dzieci i młodzież oraz dorośli w wieku ≤ 21 lat

Zalecana dawka produktu leczniczego u pacjentów o powierzchni ciała (pc.) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ w wieku ≤ 21 lat wynosi 2500 j pegaspargazy (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar)/ m^2 pc. co 14 dni.

Dzieci o powierzchni ciała $<0,6 \text{ m}^2$ powinny otrzymywać 82,5 j pegaspargazy (co odpowiada 0,1 ml produktu leczniczego Oncaspar)/kg mc. co 14 dni.

Dorośli w wieku >21 lat

Jeżeli nie przepisano inaczej, zalecane dawkowanie u dorosłych w wieku >21 lat wynosi 2000 j pegaspargazy (co odpowiada 2,67 ml produktu leczniczego Oncaspar)/ m^2 pc. co 14 dni.

Leczenie można monitorować na podstawie minimalnej aktywności asparaginazy w surowicy mierzonej przed kolejnym podaniem pegaspargazy. Jeżeli wartości aktywności asparaginazy nie osiągają wartości docelowych, należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ pegaspargaza to białko o wysokiej masie cząsteczkowej, nie jest ono wydalane przez nerki i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Oncaspar może być podawany jako wstrzyknięcie domięśniowe (IM.) lub infuzja dożylna (IV.).

W przypadku mniejszych objętości preferowana jest domięśniowa droga podania. Gdy produkt leczniczy Oncaspar jest podawany jako wstrzyknięcie domięśniowe, objętość wstrzykiwana w jednym miejscu nie powinna przekraczać 2 ml u dzieci i młodzieży oraz 3 ml u dorosłych. W przypadku podania większej objętości dawka powinna być podzielona i podawana w kilku miejscach wstrzyknięcia.

Dożylna infuzja produktu leczniczego Oncaspar są zazwyczaj podawane w okresie 1–2 godzin w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy.

Rozcieńczony roztwór może być podawany wraz z już podawaną infuzją chlorku sodu 9 mg/ml lub 5% roztworu glukozy. W trakcie podawania produktu leczniczego Oncaspar nie należy podawać tym samym zestawem do wlewu dożylnego innych produktów leczniczych.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (bilirubina >3 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]; aminotransferazy >10 razy GGN).

Ciężka zakrzepica związana z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie.

Zapalenie trzustki w wywiadzie, w tym zapalenie trzustki związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą (patrz punkt 4.4).

Ciężkie zdarzenia krwotoczne związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdecydowanie zaleca się, aby za każdym razem, kiedy produkt Oncaspar jest podawany pacjentowi, odnotowywać nazwę i numer serii produktu w celu połączenia informacji o pacjencie i numerze serii produktu.

Przeciwciała przeciwko asparaginazie

Przeciwciała przeciwko asparaginazie mogą wiązać się z małą aktywnością asparaginazy ze względu na potencjalną aktywność neutralizującą tych przeciwciał. W takich przypadkach należy rozważyć zmianę na inny produkt asparaginazy.

Pomiar aktywności asparaginazy w surowicy lub osoczu można przeprowadzić w celu wykluczenia przyspieszonego zmniejszenia aktywności asparaginazy.

Nadwrażliwość

Podczas leczenia mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na pegaspargazę, w tym zagrażająca życiu anafilaksja, w tym u pacjentów z rozpoznaną nadwrażliwością na produkty asparaginazy izolowanej z *E. coli*. Inne reakcje nadwrażliwości mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, obrzęk powiek, rumień, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, skurcz oskrzeli, świąd i wysypkę (patrz punkty 4.3 i 4.8).

W ramach rutynowych środków ostrożności pacjenta należy monitorować przez jedną godzinę po podaniu, mając dostępny sprzęt do resuscytacji i inne środki niezbędne do leczenia anafilaksji (epinefrynę, tlen, steroidy dożylnie itd.). Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar należy przerwać u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości (patrz punkty 4.3 i 4.8). Zależnie od ciężkości objawów, wskazanym środkiem zaradczym może być podawanie produktów leczniczych przeciwhistaminowych, kortykosteroidów i produktów leczniczych obkurczających naczynia.

Działanie na trzustkę

U pacjentów otrzymujących Oncaspar zgłaszano występowanie zapalenia trzustki, w tym krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych zapalenia trzustki, ponieważ nieleczone mogą prowadzić do zgonu.

Jeśli jest spodziewane wystąpienie zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie produktu Oncaspar; jeśli wystąpienie zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, nie należy ponownie rozpocząć leczenia produktem Oncaspar.

Należy często monitorować aktywność amylazy i (lub) lipazy w surowicy, aby zidentyfikować wczesne objawy zapalenia trzustki. Ponieważ podczas jednoczesnego stosowania produktu Oncaspar z prednizonem może wystąpić zaburzenie tolerancji glukozy, należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Koagulopatia

U pacjentów przyjmujących pegaspargazę mogą występować poważne zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki strzałkowej (patrz punkt 4.8). Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar należy przerwać u pacjentów z poważnymi zdarzeniami zakrzepowymi.

U pacjentów otrzymujących pegaspargazę może być wydłużony czas protrombinowy (ang. *prothrombin time*, PT), wydłużony czas częściowej tromboplastyny (ang. *partial thromboplastin time*, PTT) oraz hipofibrynogenemia. Parametry krzepnięcia powinny być monitorowane przed rozpoczęciem terapii, a następnie okresowo w trakcie i po jej zakończeniu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych o działaniu przeciwwzakrzepowym, jak kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (patrz punkt 4.5) lub gdy są jednocześnie stosowane schematy chemioterapii zawierające metotreksat, daunorubicynę, kortykosteroidy.

Gdy występuje znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu lub niedobór antytrombiny III (ATIII), należy rozważyć odpowiednią terapię zastępczą.

Działanie na wątrobę

Terapia skojarzona z produktem leczniczym Oncaspar oraz lekami o działaniu hepatotoksycznym może spowodować ciężką toksyczość wątrobową.

Należy zachować ostrożność, gdy produkt leczniczy Oncaspar jest podawany w skojarzeniu z lekami o działaniu hepatotoksycznym, zwłaszcza w przypadku istniejącego zaburzenia czynności wątroby. Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby.

U pacjentów dodatnich pod względem chromosomu Filadelfia, u których leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (np. imatynibem) jest skojarzone z terapią L-asparaginazą, może istnieć zwiększone ryzyko hepatotoksyczności. Należy wziąć to pod uwagę, jeśli rozważa się stosowanie produktu Oncaspar w tych populacjach pacjentów.

Ze względu na ryzyko hiperbilirubinemii zaleca się monitorowanie stężenia bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz przed podaniem każdej następnej dawki.

Działanie na ośrodkowy układ nerwowy

Terapia skojarzona z produktem Oncaspar może powodować toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Zgłaszano przypadki encefalopatii (w tym zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, patrz punkt 4.8).

Oncaspar może powodować objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w postaci senności, splątania, drgawek. Należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia tych objawów, zwłaszcza jeśli Oncaspar jest stosowany w połączeniu z lekami o działaniu neurotoksycznym (takimi jak winkrystyna i metotreksat; patrz punkt 4.5).

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Pegaspargaza może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego, zarówno bezpośrednio jak i pośrednio (przez zmieniające działanie hamujące czynność szpiku kostnego innych środków, takich jak metotreksat lub 6-merkaptopuryna). Z tego względu stosowanie produktu Oncaspar mogłoby zwiększać ryzyko zakażeń.

Zmniejszenie liczby krążących limfoblastów jest dość często wyraźnie zaznaczone i w pierwszych dniach po rozpoczęciu terapii często obserwowane są prawidłowe lub zbyt niskie liczby leukocytów. Może to być związane ze znacznym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy. Może wystąpić nefropatia spowodowana kwasem moczowym. W celu monitorowania działania terapeutycznego należy uważnie monitorować liczbę krwinek we krwi obwodowej oraz szpik kostny pacjenta.

Hiperamonemia

Asparaginaza ułatwia szybką przemianę asparaginy i glutaminy do kwasu asparaginowego i kwasu glutaminowego oraz amoniaku, produktu ubocznego obu reakcji (patrz punkt 5.1). Dożylnie podanie asparaginazy może z tego względu powodować gwałtowne zwiększenie stężenia amoniaku w surowicy, następujące po podaniu.

Objawy hiperamonemii są często przemijające i mogą obejmować: nudności, wymioty, ból głowy, zawroty głowy i wysypkę. W ciężkich przypadkach może się rozwinąć encefalopatia z zaburzeniem lub bez zaburzenia czynności wątroby, zwłaszcza u starszych dorosłych pacjentów, co może zagrażać życiu lub spowodować zgon. Jeśli wystąpią objawy hiperamonemii, należy uważnie monitorować stężenie amoniaku.

Antykoncepcja

Podczas leczenia produktem Oncaspar i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Oncaspar należy stosować skuteczną metodą antykoncepcji inną niż doustna. Ponieważ

nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i pegaspargazą, doustne środki antykoncepcyjne nie są uznawane za dopuszczalną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Zawartość sodu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę tj. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spowodowane przez pegaspargazę zmniejszenie stężenia białek w surowicy może zwiększać toksyczność innych produktów leczniczych, które wiążą się z białkami.

Ponadto, hamując syntezę białka i podział komórek, pegaspargaza może zakłócać mechanizm działania innych substancji, które do swego działania wymagają podziałów komórkowych np. metotreksatu.

Metotreksat i cytarabina mogą oddziaływać z produktem Oncaspar w różny sposób: ich wcześniejsze podanie może synergistycznie nasilać działanie pegaspargazy. Jeżeli te substancje są podawane po pegaspargazie, jej wpływ może być antagonistycznie osłabiany.

Pegaspargaza może zakłócać metabolizm i klirens innych produktów leczniczych, ze względu na jej działanie na syntezę białek i czynność wątroby, jak również na skojarzone podawanie z innymi produktami stosowanymi w chemioterapii, o których wiadomo, że oddziałują z enzymami układu CYP.

Stosowanie produktu leczniczego Oncaspar może prowadzić do wahania poziomów czynników krzepnięcia. Może to nasilać tendencje do krwawienia i (lub) zakrzepicy. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania antykoagulantów takich jak kumaryna, heparyna, dipirydamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne lub gdy są jednocześnie stosowane schematy chemioterapii zawierające metotreksat, daunorubicynę, kortykosteroidy, należy zachować ostrożność.

W przypadku jednoczesnego podawania glikokortykosteroidów (np. prednizonu) i pegaspargazy zmiany parametrów krzepnięcia (np. obniżenie stężenia fibrynogenu i niedobór antytrombiny III, ATIII) mogą być wyraźniejsze.

Leczenie winkrystyną bezpośrednio przed lub jednocześnie z pegaspargazą może zwiększać toksyczność pegaspargazy. Podawanie produktu leczniczego Oncaspar przed winkrystyną może zwiększać neurotoksyczność winkrystyny. Dlatego w celu zminimalizowania toksyczności, winkrystyna powinna być podawana przynajmniej 12 godzin przed podaniem produktu leczniczego Oncaspar.

Nie można wykluczyć pośredniej interakcji między pegaspargazą i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi ze względu na hepatoksyczność pegaspargazy, która może pogarszać klirens wątrobowy doustnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego nie jest zalecane jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Oncaspar z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. U kobiet w wieku rozrodczym należy stosować antykoncepcję inną niż doustna (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń zależnie od aktywności immunosupresyjnej pegaspargazy, obecności choroby zasadniczej i skojarzonej chemioterapii (patrz punkt 4.4). Dlatego szczepienie żywą szczepionką należy podawać nie wcześniej niż 3 miesiące po przerwaniu całego leczenia przeciwbiałaczkowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas leczenia i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Oncaspar mężczyźni i kobiety powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Ponieważ nie można

wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i pegaspargazą, doustne środki antykoncepcyjne nie są uznawane za wystarczająco bezpieczne w takiej sytuacji klinicznej. U kobiet w wieku rozrodczym powinna być stosowana antykoncepcja inna niż doustna (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania L-asparaginazy i brak danych na temat stosowania produktu leczniczego Oncaspar u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań reprodukcyjnych u zwierząt z pegaspargazą, ale badania zwierząt z L-asparaginazą wykazały teratogenność (patrz punkt 5.3). Dlatego i ze względu na właściwości farmakologiczne produkt leczniczy Oncaspar nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pegaspargazy.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegaspargaza przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie jej właściwości farmakologicznych nie można wykluczyć żadnego z ryzyk dla noworodków/dzieci karmionych piersią. Jako środek zaradczy podczas leczenia produktem Oncaspar należy przerwać karmienie piersią i nie należy go ponownie rozpoczynać dopóki nie odstawi się produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ pegaspargazy na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Oncaspar wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów leczonych produktem Oncaspar w połączeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w chemioterapii, zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych: senność, splątanie, zawroty głowy, omdlenie, napad drgawek.

Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn podczas stosowania produktu Oncaspar, jeżeli odczuwają te bądź inne działania niepożądane, które mogą upośledzać ich zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane w tym punkcie działania niepożądane zgłaszano podczas badań klinicznych oraz stosowania u pacjentów z ALL produktu leczniczego Oncaspar po wprowadzeniu do obrotu. Profil bezpieczeństwa jest oparty na randomizowanych, kontrolowanych, prospektywnych, otwartych, wielośrodkowych badaniach klinicznych, w których stosowano Oncaspar w dawce 2500 j/m²pc., podawany dożylnie jako leczenie porównawcze (badania DFCI 11-001 oraz AALL07P4). Dodatkowo, badania, w których stosowano Oncaspar domięśniowo (badania CCG-1962 oraz CCG-1991), były także uwzględnione w określeniu profilu bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Najczęstsze działania niepożądane po zastosowaniu produktu Oncaspar (obserwowane w przynajmniej 2 badaniach, z częstością występowania >10%) obejmowały: zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, hipertriglicydemię, hiperglikemię i gorączkę neutropeniczną.

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane po zastosowaniu produktu Oncaspar (stopnia 3. lub 4.) obserwowano w badaniach DFCI 11-001 oraz ALL07P4, z częstością >5% obejmowały: zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, gorączkę neutropeniczną, hiperglikemię, zwiększenie aktywności lipazy i zapalenie trzustki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działanie niepożądane i ich częstości podano w tabeli 1. Częstości występowania są definiowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w przypadku terapii produktem leczniczym Oncaspar

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: gorączka neutropeniczna Często: niedokrwistość, koagulopatia Nieznana: niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: zapalenie trzustki, biegunka, ból brzucha, nudności Często: wymioty, zapalenie jamy ustnej, wodobrzusze Rzadko: zapalenie trzustki martwicze, zapalenie trzustki krwotoczne Nieznana: torbiel rzekoma trzustki, zapalenie przyusznicy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana: gorączka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: hepatotoksyczność, stłuszczenie wątroby Rzadko: martwica wątroby, żółtaczką, cholestaza, niewydolność wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna Nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenia, sepsa
Badania diagnostyczne	Bardzo często: zmniejszenie masy ciała, hipoalbuminemia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, hipertriglicydemia, zmniejszone stężenie fibrynogenu we krwi, zwiększona aktywność lipazy, zwiększona aktywność amylazy, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Często: wydłużony czas protrombinowy, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, hipokaliemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, niedobór fibrynogenu we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Nieznana: podwyższone stężenie mocznika we krwi, przeciwciała przeciw pegaspargazie, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie liczby płytek krwi, hiperamonemia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zmniejszony apetyt, hiperglikemia Często: hiperlipidemia, hipercholesterolemia Nieznana: kwasica ketonowa, hipoglikemia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból w kończynach
Zaburzenia układu nerwowego	Często: drgawki, obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenia Rzadko: zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii Nieznana: senność, drżenie*
Zaburzenia psychiczne	Nieznana: stan splątania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana: ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: niedotlenienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: wysypka
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: zator** Często: zakrzepica*** Nie znana: incydent mózgowo-naczyniowy, krwotok, zakrzepica zatoki strzałkowej górnej

*Działania niepożądane obserwowane z innymi asparaginazami tej klasy

**W badaniu DFCI 11-001 obserwowano przypadki zatoru tętnicy płucnej, zakrzepicy żyłnej, zakrzepicy żyłnej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
---	------------------------------

kończyn i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych.

***Legenda: Zakrzepica OUN

Opis wybranych działań niepożądanych

W związku z terapią asparaginazą obserwowano następujące działania niepożądane. Chociaż nie wiązano ich konkretnie ze stosowaniem pegaspargazy, mogą występować w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Oncaspar.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Produkt leczniczy Oncaspar może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego o nasileniu łagodnym do umiarkowanego i może to dotyczyć wszystkich trzech linii komórek krwi.

Około połowa wszystkich krwotoków i zakrzepów dotyczy naczyń mózgowych i może prowadzić np. do udaru, drgawek, bólu głowy lub utraty świadomości.

Zaburzenia układu nerwowego

Produkt leczniczy Oncaspar może powodować dysfunkcje ośrodkowego układu nerwowego objawiające się drgawkami i z mniejszą częstością jako stan splątania i senność (łagodne upośledzenie świadomości).

W rzadkich przypadkach może wystąpić zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS).

W bardzo rzadkich przypadkach opisywano łagodne drżenie palców.

Zaburzenia żołądka i jelit

U około połowy pacjentów występują reakcje ze strony żołądka i jelit o nasileniu łagodnym do umiarkowanego takie jak utrata apetytu, nudności, wymioty, skurcze w jamie brzusznej, biegunka i utrata masy ciała.

Często może występować ostre zapalenie trzustki. Rzadko donoszono o tworzeniu torbieli rzekomych (do czterech miesięcy po ostatnim leczeniu).

Rzadko występuje martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki. W przypadku leczenia L-asparaginazą opisano jeden przypadek zapalenia trzustki z jednoczesnym ostrym zapaleniem ślinianek przyusznych. W pojedynczych przypadkach donoszono o krwotocznym lub martwicznym zapaleniu trzustki ze skutkiem śmiertelnym.

Podczas i po zakończeniu terapii produktem leczniczym Oncaspar może zwiększyć się aktywność amylazy w surowicy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

W rzadkich przypadkach podczas terapii obejmujących L-asparaginazę może wystąpić ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje alergiczne mogą manifestować się zmianami na skórze. W związku z L-asparaginazą opisano jeden przypadek martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (zespół Lyella).

Zaburzenia endokrynologiczne

Często obserwowano zmiany funkcji endokrynologicznych trzustki i objawiały się one głównie w postaci nieprawidłowego metabolizmu glukozy. Opisywano zarówno kwasicę ketonową, jak również hiperglikemię hiperosmolarną, które reagują na podawanie insuliny.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Obserwowano zmiany stężeń lipidów w surowicy i bardzo częste są zmiany wartości lipidów w surowicy, w większości przypadków bez objawów klinicznych.

Regularnie występuje zwiększenie stężenia mocznika w surowicy w sposób zależny od dawki i niemal zawsze jest objawem przedmiotowym przednerkowego braku równowagi metabolicznej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Po wstrzyknięciu może występować gorączka, która zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Zaburzenia układu immunologicznego

Wykryto swoiste przeciwciała przeciwko pegaspargazie. Niezbyt często były one związane z reakcjami nadwrażliwości. Zarejestrowano także przeciwciała neutralizujące zmniejszające skuteczność kliniczną.

Podczas terapii mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na produkt Oncaspar, w tym zagrażająca życiu anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, obrzęk powiek, rumień, zmniejszone ciśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, duszność, świąd i wysypka (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częste są zmiany parametrów wątroby. Często obserwowane jest zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz stężenia bilirubiny w surowicy.

Bardzo często można obserwować stłuszczenie wątroby. Rzadko donoszono o cholestazie, żółtacze, martwicy komórek wątroby i niewydolności wątroby ze skutkiem śmiertelnym.

Upośledzona synteza białka może prowadzić do spadku stężenia białek w surowicy. U większości pacjentów podczas leczenia występuje zależne od dawki zmniejszenie stężenia albuminy w surowicy.

Rodzaj działań niepożądanych produktu leczniczego Oncaspar jest podobny do występujących w przypadku stosowania niepegylowanej L-asparaginazy (np. natywnej asparaginazy *E. coli*).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki omyłkowego przedawkowania produktu leczniczego Oncaspar. Po przedawkowaniu obserwowano podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypkę i hiperbilirubinemię. Nie ma specyficznego leczenia farmakologicznego przedawkowania.

W przypadku przedawkowania pacjenci muszą być uważnie monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i odpowiednio leczeni objawowo i wspomagająco.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX24

Mechanizm działania

Mechanizm działania L-asparaginazy to enzymatyczne rozszczepienie aminokwasu L-asparaginy na kwas asparaginowy i amoniak. Wyczerpanie L-asparaginy we krwi powoduje zahamowanie syntezy białka, syntezy DNA i syntezy RNA, zwłaszcza w komórkach blastycznych białaczki, które nie są w stanie syntetyzować L-asparaginy i dlatego ulegają apoptozie.

Z drugiej strony komórki prawidłowe są w stanie syntetyzować L-asparaginę i są w mniejszym stopniu narażone na jej szybkie wyczerpanie podczas leczenia enzymem L-asparaginazą. Pegylacja nie powoduje zmiany właściwości enzymatycznych L-asparaginazy, ale wpływa na właściwości farmakokinetyczne i immunogenność enzymu.

Działanie farmakodynamiczne

Przeciwbiałczkowe działanie L-asparaginazy wiąże się z utrzymującym wyczerpaniem L-asparaginy we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF). Działanie farmakodynamiczne produktu Oncaspar oceniano po podaniu domięśniowym (badanie CCG 1962) i dożylnym (badanie AALL07P4).

W badaniu CCG 1962 działanie farmakodynamiczne oceniano za pomocą seryjnych pomiarów stężenia asparaginy w surowicy (n=57) i CSF (n=50) u nowo zdiagnozowanych pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży z ALL o standardowym ryzyku, którzy otrzymali trzy domięśniowe dawki produktu leczniczego Oncaspar (2500 j/m² pc.), jedną podczas indukcji i dwie podczas faz opóźnionej intensyfikacji. Zmniejszenie stężenia asparaginy w surowicy było widoczne w ciągu 4 dni po pierwszej dawce w fazie indukcji i osiągnęło wyraźnie najniższy poziom w ciągu 10 dni od podania dawki. Stężenie asparaginy w surowicy wynoszące w przybliżeniu 1 μM utrzymywało się około 3 tygodni. Stężenie asparaginy spadło do <3 μM w czasie, gdy aktywność asparaginazy wynosiła >0,1 j/ml. Wyjściowe stężenie asparaginy w CSF przed leczeniem wynosiło 2,3 μM i zmniejszyło się do 1,1 μM w siódmym dniu i do 0,6 μM w 28. dniu od indukcji (patrz Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania).

W badaniu AALL07P4 oceniano działanie farmakodynamiczne produktu Oncaspar u 47 podlegających ocenie osób z ALL wysokiego ryzyka z komórek prekursorowych limfocytów B, którzy otrzymali dożylnie dawki produktu Oncaspar 2500 j/m² pc. w fazach indukcji i konsolidacji. Stężenie L-asparaginy zmniejszyło się poniżej granicy oznaczalności testu w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia faz indukcji i konsolidacji i utrzymywało się przez około 2 tygodnie. Stężenie asparaginy w CSF zmniejszyło się w ciągu 4 dni po dawce w fazie indukcji, pozostawało zasadniczo niewykrywalne do 18. dnia po podaniu leku.

Na podstawie wyników tych dwóch badań, dawka 2500 j/m² pc. produktu Oncaspar podawana domięśniowo (CCG 1962) i dożylnie (AALL07P4) prowadzi do utrzymywania się zmniejszenia stężenia L-asparaginy przez około dwa tygodnie po przyjęciu dawki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oncaspar oceniano na podstawie trzech badań klinicznych wykorzystujących produkt leczniczy Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań lub do infuzji w leczeniu pierwszego rzutu ALL: w badaniu CCG-1962 z udziałem pacjentów o standardowym ryzyku ALL; w badaniu AALL07P4 z udziałem pacjentów o wysokim ryzyku ALL; w badaniu DFCI 11-001 z udziałem pacjentów o standardowym i wysokim ryzyku ALL. Skuteczność produktu leczniczego Oncaspar w leczeniu ALL u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną i wcześniejszą reakcją alergiczną na natywną L-asparaginazę *E. coli* w wywiadzie opierała się

na puli 94 pacjentów z sześciu badań otwartych [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 oraz ASP-001C/003C].

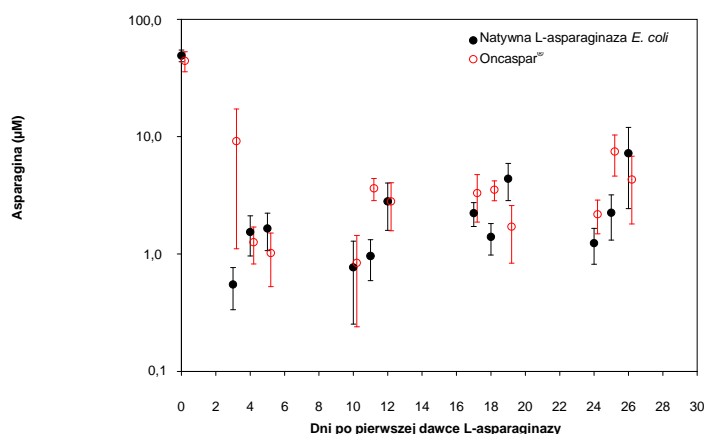
Leczenie pierwszego rzutu (pacjenci z ALL bez nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę *E. coli*)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Oncaspar oceniano w otwartym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu kontrolowanym substancją czynną (badanie CCG-1962). W tym badaniu 118 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 9 lat z wcześniej nieleczoną ALL o standardowym ryzyku randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Oncaspar lub natywną L-asparaginazę *E. coli* jako część terapii skojarzonej. Produkt leczniczy Oncaspar podawano domięśniowo w dawce 2500 jednostek/m² pc. w dniu 3. 4-tygodniowej fazy indukcji i dniu 3. każdej z dwóch 8-tygodniowych faz opóźnionej intensyfikacji (ang. *delayed intensification*, DI). Natywna L-asparaginaza *E. coli* była podawana domięśniowo w dawce 6000 jednostek/m² pc. trzy razy w tygodniu przez łącznie 9 dawek podczas indukcji i przez łącznie 6 dawek podczas każdej fazy opóźnionej intensyfikacji.

Podstawowe oznaczanie skuteczności opierało się na wykazaniu podobnego wyczerpania asparaginy (skala i czas trwania) w grupach otrzymujących produkt leczniczy Oncaspar lub natywną L-asparaginazę *E. coli*. Określonym w protokole celem było osiągnięcie wyczerpania asparaginy do stężenia w surowicy wynoszącego $\leq 1 \mu\text{M}$. Odsetek pacjentów z tym poziomem wyczerpania był podobny w 2 grupach badania podczas wszystkich 3 faz leczenia w określonych w protokole punktach czasowych.

We wszystkich fazach leczenia stężenia asparaginy w surowicy zmniejszały się w ciągu 4 dni od pierwszej dawki asparaginy w fazie leczenia i pozostawały obniżone przez około 3 tygodnie zarówno w grupie produktu leczniczego Oncaspar, jak również natywnej L-asparaginy *E. coli*. Stężenia asparaginy w surowicy podczas fazy indukcji są przedstawione na rycinie 1. Wzorce wyczerpania asparaginy w surowicy w 2 fazach opóźnionej intensyfikacji są podobne do wzorca wyczerpania asparaginy w fazie indukcji.

Rycina 1: Średnie (\pm błąd standardowy) stężenie asparaginy w surowicy podczas fazy indukcji Badania CCG-1962



Uwaga: produkt leczniczy Oncaspar (2500 jednostek/m² pc. domięśniowo) podawano w dniu 3. 4-tygodniowej fazy indukcji. Natywna L-asparaginaza *E. coli* (6000 jednostek/m² pc. domięśniowo) była podawana 3 razy w tygodniu przez 9 dawek podczas indukcji.

Stężenia asparaginy w płynie mózgowo-rdzeniowym oznaczano u 50 pacjentów podczas fazy indukcji. Stężenie asparaginy w CSF spadało od średniego stężenia przed leczeniem 3,1 μM do 1,7 μM w dniu 4. ± 1 i 1,5 μM po 25 ± 1 dniach po podaniu produktu leczniczego Oncaspar. Wyniki te są podobne do obserwowanych w grupie leczonej natywną L-asparaginazą *E. coli*.

W tabeli 2 podsumowano przeżycie bez zdarzenia (ang. *Event-Free Survival*, EFS) dla grup produktu leczniczego Oncaspar i natywnej L-asparaginazy *E. coli*. Badanie CCG-1962 nie było opracowane z myślą oceny różnic współczynników EFS.

Tabela 2: Współczynnik przeżycia bez zdarzenia po 3, 5 i 7 latach (Badanie CCG-1962)

	Oncaspar	natywna <i>E. coli</i> L-asparaginaza
3-letni współczynnik EFS, % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5-letni współczynnik EFS, % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7-letni współczynnik EFS, % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

W badaniu CCG-1962 najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, w tym dwa zakażenia zagrażające życiu (po 1 pacjencie w każdej grupie). Ogólnie występowanie i rodzaj działań niepożądanych stopnia 3. i stopnia 4. były podobne w obu grupach leczenia. Dwóch pacjentów w grupie Oncaspar miało reakcje alergiczne podczas opóźnionej intensyfikacji (ang. *delayed intensification*, DI) DI nr 1 (reakcja alergiczna stopnia 1. oraz pokrzywka stopnia 3.).

Przeprowadzono badanie pilotażowe u nowo zdiagnozowanych pacjentów w wieku od 1 do 31 lat z ALL wysokiego ryzyka z komórek prekursorowych limfocytów B (badanie AALL07P4.). Było to otwarte, kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne porównujące badany pegylowany produkt asparaginazy z produktem leczniczym Oncaspar jako składnikiem chemioterapii wielolekowej w leczeniu pierwszego rzutu ALL. Kryteriami krwinek białych (ang. *white blood cell*, WBC) były: a) wiek 1–10 lat: WBC \geq 50000/ μ l; b) wiek 10–30 lat: dowolne WBC; c) wcześniejsza terapia steroidowa: dowolne WBC. Pacjenci nie mogli mieć wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej z wyjątkiem steroidów i cytarabiny podawanej dooponowo. Do tego badania włączono ogółem 166 pacjentów; 54 zrandomizowano do leczenia 2500 j/m² pc. produktu leczniczego Oncaspar, a 111 pacjentów zrandomizowano do leczenia za pomocą badanego pegylowanego produktu asparaginazy. Produkt leczniczy Oncaspar podawano dożylnie w dawce 2500 jednostek/m² pc. podczas faz indukcji, konsolidacji, DI i tymczasowego podtrzymania u pacjentów z ALL wysokiego ryzyka otrzymujących wzmocnioną terapię Berlin-Frankfurt-Münster. Odsetek pacjentów w ramieniu leczenia produktem Oncaspar z możliwym do oceny wskaźnikiem MRD (ang. *minimal residual disease*, minimalna choroba resztkowa) o negatywnym statusie (<0,1% komórek białaczkowych w szpiku kostnym) w dniu 29. indukcji wynosił 80% (40/50). Po 4 latach EFS i współczynnik ogólnego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) dla grupy leczenia produktem leczniczym Oncaspar wynosiły odpowiednio 81,8% [95% CI: 62,9–91,7%] i 90,4% [95% CI: 78,5–95,9%]. Ogółem w grupie otrzymującej produkt leczniczy Oncaspar częstość występowania nadwrażliwości wszystkich stopni wynosiła 5,8%, reakcji anafilaktycznych - 19,2%, a zapalenie trzustki - 7,7%. Częstość występowania gorączki neutropenicznej stopnia 3. lub wyższego wynosiła 15,4%.

Badanie DFCI 11-001 prowadzone przez instytut *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI) jest trwającym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem z grupą kontrolną leczoną aktywnie, porównującym będący w fazie badań, podawany dożylnie, produkt zawierający pegylowaną asparaginazę z produktem Oncaspar u dzieci i młodzieży wieku 1 do <22 lata z nowo zdiagnozowaną ALL, leczoną zgodnie z protokołem terapeutycznym konsorcjum DFCI ALL. Zrandomizowano łącznie 239 pacjentów, z których 237 poddano leczeniu (146 pacjentów płci męskiej, 91 - płci żeńskiej), z których z kolei 119 pacjentów (115 z rozpoznaniem ALL) było leczonych produktem Oncaspar w dawce 2500 j/m² pc. Lek podawano podczas fazy indukcji (dzień 7.) a następnie co 2 tygodnie przez łączny okres 30 tygodni po indukcji. Losowy przydział pacjentów przyjmował jako czynnik stratyfikujący grupę ryzyka (standardowe/wysokie/bardzo wysokie) i uwzględniał ALL z prekursorów limfocytów linii B i T. Odsetek pacjentów w ramieniu leczenia produktem Oncaspar z możliwym do oceny niskim wskaźnikiem MDR na koniec okresu indukcji (<0,001 wykrytych komórek) w dniu 32. wynosił 87,9% (80/91). Roczny współczynnik EFS wynosił 98,0 [95% CI 92,3, 99,5]; roczny współczynnik OS wynosił 100 [95% CI 100, 100] w tym badaniu.

Nadwrażliwość pacjentów z ALL wobec natywnej L-asparaginazy *E. coli*

W sześciu otwartych badaniach oceniano produkt leczniczy Oncaspar w nawrotowych/opornych chorobach hematologicznych. W badaniach tych na produkt leczniczy Oncaspar narażonych było łącznie 94 pacjentów z rozpoznaniem ALL i wcześniejszą reakcją alergiczną na natywną L-asparaginazę *E. coli* w wywiadzie. Jeden pacjent otrzymywał dawki produktu leczniczego Oncaspar wynoszące 250 i 500 jednostek/m² pc. dożylnie. Pozostali pacjenci byli leczeni dawką 2000 lub 2500 j/m² pc. podawaną domięśniowo lub dożylnie. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Oncaspar w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową. Ogółem na podstawie pięciu analizowanych badań spośród 65 pacjentów z ALL narażonych na produkt leczniczy Oncaspar, u których stwierdzono najwyższą odpowiedź terapeutyczną podczas całego badania, pełną remisję zaobserwowano u 30 pacjentów (46%), częściową remisję - u 7 pacjentów (11%), a poprawę hematologiczną - u 1 pacjenta (2%). W innym badaniu z udziałem 29 nadwrażliwych pacjentów z ALL narażonych na produkt leczniczy Oncaspar 11 pacjentów oceniono w celu określenia odpowiedzi podczas indukcji. Spośród nich 3 pacjentów (27%) wykazywało pełną remisję, 1 pacjent (9%) wykazywał częściową remisję, 1 pacjent (9%) wykazywał poprawę hematologiczną i 2 pacjentów (18%) wykazywało skuteczność terapeutyczną. Skuteczność terapeutyczna była definiowana jako poprawa kliniczna, która nie spełniała kryteriów dla innych korzystnych rezultatów. Podczas fazy podtrzymania oceniono 19 pacjentów, gdzie 17 pacjentów (89%) osiągnęło pełną remisję i 1 pacjent (5%) wykazywał skuteczność terapeutyczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Oncaspar opierały się na aktywności asparaginazy mierzonej za pomocą oznaczenia enzymatycznego, po podaniu domięśniowym (CCG-1962) oraz dożylnym (AALL07P4, DFCI 11-001).

W badaniu CCG-1962 średnia aktywność asparaginazy osiągnęła maksymalną wartość 1 j/ml w 5. dniu od iniekcji. Średni okres półtrwania po absorpcji z miejsca iniekcji wynosił 1,7 doby a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 5,5 doby. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym oraz klirens oszacowano odpowiednio na 1,86 l/m²pc. i 0,169 l/m²pc. na dobę.

W badaniu AALL07P4 parametry farmakokinetyczne po pojedynczym podaniu dożylnym dawki 2500 j/m²pc. w fazie indukcji obliczono metodą analizy nieprzedziałowej z kolejnych próbek surowicy. Parametry te są przedstawione w tabeli 3 (patrz punkt 5.1). Stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) po podaniu produktu Oncaspar wykazywały tendencję do niższych wartości u mężczyzn, osób z wyższym wskaźnikiem BMI i osób w wieku > 10 lat. W fazie indukcji, po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 2500 j/m²pc. produktu Oncaspar, aktywność asparaginazy utrzymywała się ≥0,1 j/ml do 18 dni u 95,3% badanych.

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 2500 j/m² pc. produktu leczniczego Oncaspar podczas indukcji (n=47; badanie AALL07P4)

Parametry farmakokinetyczne	Średnia arytmetyczna (SD)
C _{max} (mj/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (godz.)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mj·dobę/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mj·dobę/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (doba) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/doba) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 możliwych do oceny uczestników.

[†] Mediana (10. percentyl; 90. percentyl).

[‡] N=46 możliwych do oceny uczestników.

W badaniu DFCI 11-001 pomiary aktywności asparaginazy przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 2500 j/m²pc. produktu Oncaspar w fazie indukcji a następnie co dwa tygodnie w fazie post indukcyjnej (patrz punkt 5.1). W fazie indukcji aktywność asparaginazy w osoczu ≥0,1 j/ml utrzymywała się u 93,5% badanych 18 dni po podaniu. W fazie post indukcyjnej najniższa aktywność

asparaginazy (nadir) powyżej 0,4 j/ml utrzymywała się u 100% pacjentów od tygodnia 7. do tygodnia 25. Wyniki te wskazują, że kiedy produkt Oncaspar w dawce 2500 j/ m²pc. stosowany jest w pojedynczej dawce i powtarzanych co 2 tygodnie dawkach, klinicznie znacząca aktywność asparaginazy utrzymuje się przez cały okres między dawkami (tj. 2 tygodnie).

Pacjenci ze nowo zdiagnozowaną ALL otrzymywali pojedyncze wstrzyknięcie IM. produktu leczniczego Oncaspar (2500 j/m² pc.) lub natywnej asparaginazy z *E. coli* (25000 j/m² pc.) lub z *Erwinia* (25000 j/m² pc.). Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza produktu leczniczego Oncaspar był statystycznie znacząco dłuższy (5,7 doby) niż okresy półtrwania w fazie eliminacji natywnych asparaginaz z *E. coli* (1,3 doby) oraz z *Erwinia* (0,65 doby). Natychmiastowa śmierć komórek białaczkowych w warunkach *in vivo*, mierzona przy użyciu fluorescencji rodaminy, była taka sama dla wszystkich trzech produktów L-asparaginazy.

Pacjenci z ALL z kilkoma nawrotami byli leczeni produktem leczniczym Oncaspar lub natywną asparaginazą z *E. coli* jako część terapii indukcyjnej. Produkt leczniczy Oncaspar był podawany IM. w dawce 2500 j/m² pc. w dniach 1. i 15. indukcji. Średni okres półtrwania produktu leczniczego Oncaspar w osoczu wyniósł 8 dób u pacjentów bez nadwrażliwości (AUC równe 10,35 j/ml/dobę) i 2,7 doby u pacjentów nadwrażliwych (AUC równe 3,52 j/ml/dobę).

Szczególne grupy pacjentów

Kontrolowane badania nie były zaprojektowane do formalnej oceny farmakokinetyki produktu Oncaspar w szczególnych grupach pacjentów. Ocena farmakokinetyki populacyjnej produktu Oncaspar w oparciu o dane z badań AALL07P4 (IV.), DFCI 11-001 (IV.) oraz CCG-1962 (IM.) wykazały, że klirens (linearny i w stanie nasycenia) zwiększał się mniej więcej proporcjonalnie do powierzchni ciała a objętość dystrybucji zwiększała się trochę bardziej proporcjonalnie do powierzchni ciała. W analizie nie zidentyfikowano statystycznie istotnych różnic w charakterystyce farmakokinetycznej pomiędzy badanymi płci męskiej i żeńskiej.

Wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę produktu Oncaspar nie był badany. Ponieważ pegaspargaza to białko o wysokiej masie cząsteczkowej, nie jest ono wydalane przez nerki i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie przewiduje się zmian farmakokinetyki produktu leczniczego Oncaspar.

Ponieważ enzymy proteolityczne odpowiedzialne za metabolizm produktu leczniczego Oncaspar są rozpowszechnione w tkankach, dokładna rola wątroby jest nieznana. Jednak nie oczekuje się, aby jakiegokolwiek zaburzenie czynności wątroby stanowiło istotny problem kliniczny związany ze stosowaniem produktu leczniczego Oncaspar.

Nie ma danych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Porównywalność parametrów farmakokinetycznych/farmakodynamicznych między dwiema postaciami farmaceutycznymi produktu leczniczego Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji i proszek do sporządzania roztworu (rekonstruowany) wykazano u psów po podawaniu dawek pojedynczych i wielokrotnych (500 j/kg mc.) drogą dożylną. Niżej wymienione badania przeprowadzono z użyciem produktu jako roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Toksyczność ostra

Tylko bardzo duże dawki pegaspargazy podawane myszom dootrzewnowo w pojedynczej dawce (25000–100000 j/kg mc.) powodowały śmierć u 14% spośród wszystkich leczonych myszy. W przypadku tych samych dawek obserwowano łagodną hepatotoksyczność. Działaniami niepożądanymi były utrata masy ciała, reakcja pilomotoryczna i zmniejszona aktywność. Zmniejszona masa śledziony może być objawem możliwego działania immunosupresyjnego leczenia.

Pegaspargaza była dobrze tolerowana zarówno u szczurów, jak i psów podczas podawania dożylnego w pojedynczej dawce do 500 j/kg mc.

Toksyczność dawki wielokrotnej

W 4-tygodniowym badaniu u szczurów leczonych dawką pegaspargazy 400 j/kg mc./dobę podawaną dootrzewnowo stwierdzono zmniejszenie pobierania pokarmu i masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną.

W 3-miesięcznym badaniu u myszy leczonych pegaspargazą w dawkach do 500 j/kg mc. podawanych dootrzewnowo lub domięśniowo stwierdzono niewielkie zmiany komórek wątroby tylko w przypadku największej dawki dootrzewnowej.

Okresowe zmniejszenie przyrostu masy ciała i okresowe zmniejszenie całkowitej liczby leukocytów obserwowano u psów leczonych pegaspargazą w dawce 1200 j/kg mc. raz w tygodniu przez 2 tygodnie. U jednego z czterech psów wystąpiła także podwyższona aktywność aminotransferazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy.

Immunogenność

Immunogenność nie była wykrywana podczas 12-tygodniowego badania u myszy, którym pegaspargazę podawano raz w tygodniu w dawce 10,5 j/mysz domięśniowo lub dootrzewnowo.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu pegaspargazy na reprodukcję.

Badania embriotoksyczności L-asparaginazy dały dowody potencjału teratogennego u szczurów leczonych od 6. do 15. dnia ciąży z wartością NOEL czyli bez obserwowanego szkodliwego działania (ang. *No Observed Effect Level*, NOEL) dla skutków teratogennych wynoszącą 300 j/kg mc. dożylnie. U królików dawki od 50 do 100 j/kg mc. podawane dożylnie w 8. i 9. dniu ciąży indukowały powstawanie wad wrodzonych u żywych płodów: nie określono wartości NOEL. W przypadku dawek w zakresie terapeutycznym zaobserwowano wiele wad wrodzonych i skutków embrioletalnych. Nie przeprowadzono badań wpływu na płodność i rozwój około- i pourodzeniowy.

Rakotwórczość, mutagenność, płodność

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości lub badania wpływu pegaspargazy na płodność u zwierząt.

Pegaspargaza nie była mutagenna w teście Ames wykorzystującym szczep *Salmonella typhimurium*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Sacharoza
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać niniejszego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Roztwór rekonstruowany

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania wykazano przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rekonstruowania nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli nie jest użyty natychmiast, za czasy i warunki przechowywania podczas stosowania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Roztwór rozcieńczony

Stabilność chemiczną i fizyczną podczas stosowania wykazano przez 48 godzin w temperaturze 2°C–8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli nie jest użyty natychmiast, za czasy i warunki przechowywania podczas stosowania odpowiedzialność ponosi użytkownik i normalnie nie będą one dłuższe niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, o ile rekonstruowanie/rozcieńczanie nie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła ołowiowego typu I z korkiem z elastomeru chlorobutyłowego zamknięta 20 mm aluminiowym zamknięciem typu flip off, zawierająca 3750 j. pegaspargazy.

1 fiolka w opakowaniu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Niniejszy produkt leczniczy może powodować podrażnienie po kontakcie. Dlatego z proszkiem należy postępować i podawać go z zachowaniem szczególnej ostrożności. Należy unikać wdychania par i kontaktu ze skórą oraz błonami śluzowymi, zwłaszcza z oczami; w razie kontaktu produktu leczniczego z oczami, skórą lub błonami śluzowymi, natychmiast przemywać dużą ilością wody przez przynajmniej 15 minut.

Produkt leczniczy Oncaspar należy podawać dożylnie lub domięśniowo po rekonstrukcji produktu. Proszek przed podaniem musi być rekonstruowany przy użyciu 5,2 ml wody do wstrzykiwań (patrz punkt 4.2).

Instrukcje postępowania

1. Personel powinien być przeszkolony w zakresie postępowania i przenoszenia produktu leczniczego (personel w ciąży powinien być wyłączony z pracy z tym produktem leczniczym).
2. Należy stosować technikę aseptyczną.
3. Należy przestrzegać procedur prawidłowego postępowania ze środkami przeciwnowotworowymi.
4. Podczas pracy z produktem leczniczym Oncaspar zalecane jest stosowanie rękawiczek jednorazowych i odzieży ochronnej.
5. Wszystkie przedmioty służące do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, należy umieścić w workach na odpady wysokiego ryzyka do spalania w wysokiej temperaturze.

Rekonstrukcja

1. 5,2 ml wody do wstrzykiwań jest wstrzykiwane do fiolki przy użyciu strzykawki i igły 21 G.
2. Fiolka powinna być delikatnie obracana, aż do rekonstrukcji proszku.

3. Po rekonstytucji, roztwór powinien być przezroczysty, bezbarwny i wolny od widocznych cząstek stałych. Nie stosować, jeżeli rekonstruowany roztwór jest mętny lub jeżeli powstał osad. Nie wstrząsać.
4. Roztwór należy zużyć w ciągu 24 godzin od rekonstytucji pod warunkiem przechowywania w temperaturze poniżej 25°C.

Podawanie

1. Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego przed podaniem należy sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych i stosować należy wyłącznie bezbarwny, przezroczysty roztwór bez widocznych cząstek stałych.
2. Produkt leczniczy powinien być podawany dożylnie lub domięśniowo. Roztwór należy podawać powoli.
W przypadku wstrzyknięcia domięśniowego, objętość nie powinna przekraczać 2 ml u dzieci i młodzieży oraz 3 ml u dorosłych.
W przypadku podawania dożylnego, rekonstruowany roztwór należy rozcieńczyć w 100 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworze glukozy. Rozcieńczony roztwór można podawać przez 1 do 2 godzin wraz z już podawaną infuzją roztworu chlorku sodu 9 mg/ml lub 5% roztworze glukozy. W trakcie podawania produktu leczniczego Oncaspar nie należy podawać innych produktów leczniczych z zastosowaniem tego samego zestawu do wlewu dożylnego (patrz punkt 4.2).
Po rozcieńczeniu, roztwór powinien zostać użyty natychmiast. Jeżeli natychmiastowe użycie nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze 2°C–8°C przez maksymalnie 48 godzin (patrz punkt 6.3).

Usuwanie

Produkt leczniczy Oncaspar jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1070/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26/04/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.