

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pegaspargase, 750 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka produktu leczniczego Pegaspargase z 5 ml roztworu zawiera:

3.750 j.m. (co odpowiada 750 j.m./ml) PEG-L-asparaginazy tj. pegaspargazy (*Pegaspargasum*).

Aktywność produktu leczniczego Pegaspargase jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Unii Biochemicznej. Jedna j.m. L-asparaginazy jest określana jako ilość enzymu wymagana do wytworzenia 1 μ mol amoniaku na minutę przy pH 7,3 i w temperaturze 37°C.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, dożylnych i do infuzji, 750 j.m./ml.

Produkt leczniczy jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem buforowanym fosforanem o pH 7,3, do podawania domięśniowego lub dożylnego.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pegaspargase jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu reindukującym ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i dorosłych, u których rozwinęła się nadwrażliwość na niezmodyfikowaną L-asparaginazę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Pegaspargase wynosi 2500 j.m. (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego) na m² powierzchni ciała co 14 dni.

Dzieci

Dzieci, których powierzchnia ciała jest większa lub równa 0,6 m² otrzymują 2500 j.m. (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego) na m² powierzchni ciała co 14 dni.

Dzieci, których powierzchnia ciała jest mniejsza niż 0,6 m² otrzymują 82,5 j.m. (co odpowiada 0,1 ml produktu leczniczego) na kg masy ciała co 14 dni.

Sposób podawania

Jako składnik wybranych schematów leczenia składających się z wielu leków produkt leczniczy Pegaspargase może być podawany zarówno domięśniowo jak i dożylnie.

Zalecaną drogą podania, jest droga domięśniowa, z powodu mniejszej częstości występowania uszkodzeń wątroby, koagulopatii oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych i nerkowych w porównaniu z dożylną drogą podania.

W przypadku podania dożylnego, produkt leczniczy Pegaspargase należy podawać we wlewie przez 1 – 2 godziny w 100 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy.

W przypadku podawania domięśniowego produktu leczniczego Pegaspargase, objętość pojedynczego wstrzyknięcia należy ograniczyć do 2 ml. Jeżeli objętość, która ma być wstrzyknięta jest większa niż 2 ml, należy skorzystać z kilku miejsc podania.

Zaleca się, aby produkt leczniczy Pegaspargase był stosowany w leczeniu skojarzonym wyłącznie przez lekarza dysponującego doświadczeniem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Stosowanie produktu leczniczego Pegaspargase, jako jedyne go środka indukującego, należy podejmować jedynie w sytuacjach wyjątkowych, kiedy schemat leczenia skojarzonego, oparty na innych środkach chemioterapeutycznych takich jak: winkrystyna, metotreksat, cytarabina, daunorubicyna czy doksorubicyna jest nieodpowiedni z powodu toksyczności czy innych specyficznych czynników zależnych od pacjenta.

Po uzyskaniu remisji choroby, należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Produkt leczniczy Pegaspargase może być zastosowany jako część schematu leczenia podtrzymującego.

4.3 Przeciwwskazania

- Zapalenie trzustki lub zapalenie trzustki w wywiadzie.
- Krwawienia związane z uprzednim zastosowaniem leczenia L-asparaginazą.
- Ciężkie reakcje alergiczne, takie jak: uogólniona pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk krtani, niedociśnienie czy inne ciężkie działania niepożądane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Pegaspargase powinien być podawany przez osobę przeszkoloną w zakresie przygotowywania i podawania chemioterapeutycznych leków przeciwnowotworowych.

U pacjentów, zwłaszcza z rozpoznaną nadwrażliwością na inne formy L-asparaginazy, mogą wystąpić w czasie leczenia reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Pegaspargase, obejmujące zagrażającą życiu anafilaksję. Rutynowe środki ostrożności wymagają aby pacjenci pozostawali pod obserwacją przez jedną godzinę w miejscu z dostępem do sprzętu resuscytacyjnego i innych środków koniecznych do leczenia anafilaksji (adrenalina, tlen, dożylnie steroidy etc.).

Produkt leczniczy może działać drażniąco, dlatego też roztwór należy przygotowywać i podawać ostrożnie. Zaleca się stosowanie rękawiczek. Należy unikać wdychania oparów i kontaktu ze skórą czy błonami śluzowymi, zwłaszcza oczu. Jeśli dojdzie do kontaktu, należy zmywać dotkniętą powierzchnię dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut. Reakcje anafilaktyczne wymagają natychmiastowego zastosowania adrenaliny, tlenu, dożylnie steroidów i środków przeciwhistaminowych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Pegaspargase występuje zwiększone ryzyko krwawień, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania innych leków, które wykazują właściwości przeciwzakrzepowe (kwas acetylosalicylowy) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (patrz 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Produkt leczniczy Pegaspargase może wykazywać aktywność immunosupresyjną. Dlatego istnieje możliwość rozwoju predyspozycji do występowania zakażeń u pacjentów leczonych tym produktem leczniczym. Ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby i ośrodkowego układu nerwowego mogą wystąpić po zastosowaniu chemioterapii złożonej z produktu leczniczego Pegaspargase i innego leku. Szczególne środki ostrożności należy zachować w przypadku leczenia skojarzonego z produktami leczniczymi uszkadzającymi wątrobę, zwłaszcza w przypadku już istniejących zaburzeń czynności wątroby.

Informacje dla pacjentów

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy, z anafilaksją włącznie. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Pegaspargase rośnie niebezpieczeństwo wystąpienia krwawień. Pacjentów należy poinformować, że należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Pegaspargase z innymi lekami, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (patrz 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Testy laboratoryjne

Zmniejszenie ilości krążących limfoblastów jest często obserwowane po rozpoczęciu leczenia, czemu może towarzyszyć zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Jako wskaźniki efektów leczenia pacjenta, należy monitorować ilość komórek krwi i szpiku kostnego.

Należy często oznaczać aktywność amylazy we krwi w celu oceny czynności trzustki i ewentualnego stwierdzenia wczesnych objawów zapalenia trzustki (patrz 4.3. Przeciwwskazania). Należy monitorować stężenie glukozy we krwi w czasie leczenia produktem leczniczym Pegaspargase, ponieważ może wystąpić hiperglikemia. W czasie stosowania produktu leczniczego Pegaspargase w skojarzeniu z hepatotoksyczną chemioterapią należy monitorować czynność wątroby.

Produkt leczniczy Pegaspargase może wywierać wpływ na ilość białek osocza, dlatego należy monitorować stężenia fibrynogenu, PT (czas protrombinowy) i PTT (czas częściowej trombolastyny).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nadmierna utrata białek surowicy krwi, powodowana przez produkt leczniczy Pegaspargase, może zwiększać toksyczność innych leków wiążących się z białkami osocza. W wyniku zahamowania syntezy białek i replikacji komórek przez pegaspargazę, produkt leczniczy Pegaspargase może osłabiać efekty działania leków takich jak metotreksat, który dla swojego działania wymaga procesu replikacji komórek. Produkt leczniczy Pegaspargase może zakłócać proces deaktywacji enzymatycznej innych leków, szczególnie w wątrobie. Zaburzenia hemostazy obserwowane w trakcie stosowania produktu leczniczego Pegaspargase zwiększały ryzyko wystąpienia krwawień lub zakrzepicy. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych, takich jak: kumaryna, heparyna, dipirydamol, kwas acetylosalicylowy oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Nie zostały przeprowadzone badania na zwierzętach, dotyczące wpływu produktu leczniczego Pegaspargase na zdolność do rozrodu. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Pegaspargase podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu lub wpływać na zdolność do rozrodu. Nie należy podawać produktu leczniczego w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W czasie leczenia produktem leczniczym Pegaspargase należy zastosować skuteczną antykoncepcję.

Karmienie piersią

W trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Pegaspargase przenika do mleka kobiet karmiących piersią. W trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią, ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiet karmiących piersią i istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Pegaspargase wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Może powodować senność, uczucie zmęczenia oraz stan dezorientacji, i dlatego może pośrednio wpływać na zdolność kierowania pojazdami czy obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poza reakcjami immunologicznymi na obce białko, leczenie pegaspargazą może prowadzić do zaburzeń w układach narządów, które wykazują wysoki poziom syntezy białek (zwłaszcza w wątrobie i trzustce). Ponieważ pegaspargaza jest głównie stosowana w terapii skojarzonej, często trudno jest odróżnić jej skutki niepożądane od wywoływanych przez inne leki.

Zakres działań niepożądanych pegaspargazy w dużym stopniu pokrywa się z działaniami asparaginazy. Dlatego ze względów bezpieczeństwa wymieniono również działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu asparaginazy, ale nie były jak dotąd obserwowane w związku z pegaspargazą.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstości występowania wg MedDRA: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Układ narządów	Objawy i ich częstość
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> Zwiększenie stężenia amylazy we krwi.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<i>Często</i> Łagodna lub umiarkowana mielosupresja wszystkich trzech linii komórkowych; zaburzenia krzepnięcia spowodowane zaburzeniem syntezy białka; krwawienie, uogólnione wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC) lub zakrzepica; z objawami mózgowymi takimi jak: udar, napady padaczkowe, ból głowy lub utrata przytomności. <i>Bardzo rzadko</i> Anemia hemolityczna.
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często:</i> Zaburzenia czynności centralnego układu nerwowego w postaci pobudzenia, depresji, halucynacji, dezorientowania i ospałości (lekkie zaburzenie przytomności); zmiany w zapisie EEG (zmniejszenie aktywności fal Alfa, zwiększenie aktywności fal Theta i Delta), prawdopodobnie w związku z hiperamonemią. Parestezje. <i>Rzadko:</i> Mogą się pojawić napady padaczkowe i ciężkie zaburzenia przytomności, łącznie ze śpiączką. Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS), drętwienie warg. <i>Bardzo rzadko:</i> Lekkie drżenie palców rąk.
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Bardzo często:</i> Łagodne lub umiarkowane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak utrata apetytu, nudności, wymioty, skurcze brzucha, biegunka oraz zmniejszenie masy ciała. <i>Często:</i> Ostre zapalenie trzustki, zaburzenia funkcji

	<p>zewnątrzwydzielniczej trzustki z biegunką.</p> <p><i>Niezbyt często:</i> Zapalenie ślinianki przyusznej.</p> <p><i>Rzadko:</i> Krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, ciężkie zapalenie okrężnicy, zapalenie błony śluzowej.</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> Torbiele rzekome trzustki, zapalenie trzustki prowadzące do zgonu, zapalenie trzustki z towarzyszącym ostrym zapaleniem ślinianki przyusznej.</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p><i>Rzadko:</i> Ostra niewydolność nerek.</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><i>Często:</i> Reakcje alergiczne na skórze.</p> <p><i>Rzadko:</i> Obrzęk z uszkodzeniem tkanki, wysypka z wybroczynami, wypadanie włosów, plamica.</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> Martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).</p>
Zaburzenia endokrynologiczne	<p><i>Często:</i> Zmiany czynności wewnętrzwydzielniczej trzustki z kwasicią cukrzycową, hiperglikemia hiperosmolarna.</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> Wtórna przemijająca niedoczynność tarczycy; zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę; niedoczynność przytarczyc.</p>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p><i>Bardzo często:</i> Zmiana stężenia lipidów we krwi (np. zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie frakcji VLDL i zmniejszenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej) w większości przypadków bez objawów klinicznych; zwiększenie stężenia mocznika we krwi spowodowane przednerkowymi zaburzeniami równowagi metabolicznej.</p> <p><i>Niezbyt często:</i> Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia), hiperamonemia.</p>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<p><i>Częstość nieznana:</i> Zakażenia.</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><i>Bardzo często:</i> Ból w miejscu podania, obrzęki.</p> <p><i>Często:</i></p>

	Zwiększenie temperatury ciała, ból (ból pleców, ból stawów, ból brzucha), poty nocne. <i>Rzadko:</i> Wysoka gorączka zagrażająca życiu (hiperpireksja).
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Często:</i> Reakcje alergiczne (miejscowy rumień, pokrzywka, świąd, obrzęk naczyńoruchowy, gorączka, ból mięśni, duszność), skurcz oskrzeli, częstoskurcz serca, obniżenie ciśnienia krwi, aż do stopnia wstrząsu anafilaktycznego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Bardzo często:</i> Zmiany wartości parametrów wątrobowych (np. stężenia fosfatazy zasadowej, aktywności transaminaz w surowicy, stężenia LDH i bilirubiny w surowicy), stłuszczenie wątroby, hipoalbuminemia, która może prowadzić do objawów takich jak obrzęki. <i>Rzadko:</i> Zastój żółci, żółtaczką, martwica komórek wątroby i niewydolność wątroby prowadzące do zgonu.
Zaburzenia serca	<i>Rzadko:</i> Zapalenie wsierdzia.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Rzadko:</i> Kaszel.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Pegaspargaza może powodować łagodną lub umiarkowaną mielosupresję wszystkich trzech linii komórkowych. Zazwyczaj nie wpływa to na przebieg terapii. Zaobserwowano odosobnione przypadki anemii hemolitycznej spowodowanej podawaniem pegaspargazy.

Z powodu zaburzenia syntezy białka, mogą się pojawić zaburzenia krzepnięcia krwi, zarówno w postaci krwawienia, jak i DIC lub zakrzepicy; ryzyko wystąpienia zakrzepicy wydaje się przeważać wraz z upływem czasu po przerwaniu leczenia.

Przyczyną takich działań niepożądanych, poza pegaspargazą, może być równoczesne stosowanie innych leków mielosupresyjnych lub sama choroba podstawowa.

Około połowa wszystkich ciężkich przypadków krwawień i zakrzepów dotyczy naczyń mózgowych i może na przykład powodować udar mózgu, napady padaczkowe, ból głowy lub utratę przytomności. W badaniu ALL-BFM 95, opisano zwiększone ryzyko zakrzepicy u dzieci z mutacjami czynnika V, opornością na aktywne białko C lub zmniejszonym stężeniem białka S, białka C lub antytrombiny III (ATIII) w surowicy, leczonych niezmodyfikowaną asparaginazą. U tych pacjentów, w miarę możliwości, należy unikać wprowadzania cewnika do żyły centralnej, ponieważ może to jeszcze bardziej zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jeśli to możliwe, w leczeniu indukcyjnym ostrej białaczki limfatycznej, cewnik do żyły centralnej należy wprowadzać wyłącznie po zakończeniu leczenia pegaspargazą.

Zaburzenia krzepnięcia krwi i fibrynolizę można wykrywać przy pomocy badań krwi, np. jako zmniejszenie stężenia fibrynogenu, czynnika IX, czynnika XI, antytrombiny III, białka C, plazminogenu oraz jako zwiększenie czynnika von Willebranda, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, fragmentu protrombiny 1 i 2 oraz produktów rozpadu fibrynogenu (D-dimery).

Małopłytkowość i posocznica zwiększają ryzyko krwawienia.

Konieczne jest systematyczne monitorowanie profilu krzepnięcia krwi. Fibrynogen może być zaliczany do parametrów układu pro- i antykoagulacyjnego. W przypadkach znacznego zmniejszenia stężenia fibrynogenu lub ATIII, selektywna substytucja wydaje się możliwa. ATIII podawana jest w infuzji, w dawce: 100 minus aktualna wartość w % x kg masy ciała. Fibrynogen podawany jest w postaci świeżo mrożonej plazmy w dawce 10 do 15 ml/kg masy ciała.

Zaburzenia układu nerwowego

Pegaspargaza może powodować zaburzenia czynności centralnego układu nerwowego, które zazwyczaj objawiają się w postaci pobudzenia, depresji, halucynacji, zdezorientowania i ospałości (lekkie zaburzenie przytomności), a rzadziej w postaci napadów padaczkowych i poważnego zaburzenia świadomości, łącznie ze śpiączką.

Zmiany w zapisie EEG mogą się pojawiać w postaci zmniejszonej aktywności fal Alfa oraz zwiększonej aktywności fal Theta i Delta.

Należy wykluczyć hiperamonemię jako prawdopodobną przyczynę.

Bardzo rzadko opisywano lekkie drżenie palców rąk.

Rzadko może się pojawić zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). W badaniach rezonansu magnetycznego charakteryzuje się on odwracalnymi (od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami chorobowymi i (lub) obrzękami, głównie w tylnej części mózgu. Do objawów RPLS głównie należą: podwyższone ciśnienie krwi, ataki, ból głowy, zmiany stanu psychicznego oraz ostre zaburzenie wzroku (głównie ślepotą korową lub jednoimiennie niedowidzenie połowiczne).

Istnieją doniesienia o pacjentach, u których rozwinął się RPLS podczas chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem pegaspargazy. Nie jest jasne czy w tych przypadkach RPLS był spowodowany zastosowaniem pegaspargazy, leku towarzyszącego czy też chorobami podstawowymi. RPLS leczy się objawowo.

Głównymi elementami stosowanego leczenia w tych przypadkach są leki przeciwnadciśnieniowe oraz leczenie napadów padaczkowych lekami przeciwdrgawkowymi. Zaleca się również przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych.

Zaburzenia żołądka i jelit

U około połowy pacjentów pojawiają się łagodne lub umiarkowane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak utrata apetytu, nudności, wymioty, skurcze brzucha, biegunka oraz utrata masy ciała.

Często występuje ostre zapalenie trzustki. Istnieją pojedyncze doniesienia o tworzeniu się torbieli rzekomych (do czterech miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku). W związku z tym, należy wykonywać odpowiednie badania (np. USG) do czterech miesięcy po zakończeniu leczenia pegaspargazą. Ponieważ nieznana jest dokładna patogenezą, można zalecić jedynie środki wspomagające leczenie.

Rzadko występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki. Opisano jeden przypadek zapalenia trzustki z towarzyszącym ostrym zapaleniem ślinianki przyusznej związany z leczeniem asparaginazą. W pojedynczych przypadkach, zgłaszano krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu.

W literaturze istnieją dwa opisane przypadki zapalenia ślinianki przyusznej niezwiązane z zapaleniem trzustki. Po przerwaniu leczenia asparaginazą, dolegliwości te ustąpiły w ciągu kilku dni. W pracy autorstwa Chan et al. (2002), opisano czworo dzieci, które zachorowały na zapalenie ślinianki przyusznej po leczeniu z zastosowaniem asparaginazy.

Biegunka może być powodowana zaburzeniami funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Stężenie amylazy we krwi może zwiększyć się zarówno podczas, jak i po zakończeniu leczenia pegaspargazą. W takim przypadku należy przerwać leczenie pegaspargazą.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

U pacjentów, u których stosowane są schematy leczenia zawierające pegaspargazę może wystąpić ostra niewydolność nerek. Nie jest jasne czy w tych przypadkach powodem jest zastosowanie pegaspargazy, leków towarzyszących czy też choroba podstawowa.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje alergiczne mogą objawiać się na skórze. Opisano jeden przypadek martwicy toksyczno-rozplywowej naskórka (zespół Lyella) związany z asparaginazą.

Zaburzenia endokrynologiczne

Często obserwuje się zmiany czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki, które przeważnie objawiają się nieprawidłowym metabolizmem glukozy. Zgłaszano zarówno przypadki kwasicy cukrzycowej jak i hiperglikemii hiperosmolarnej, które zwykle leczy się z dobrym rezultatem egzogenną insuliną.

Jako możliwe przyczyny podaje się, z jednej strony zmniejszoną syntezę insuliny, spowodowaną zatrzymaniem syntezy białka, wywołanym pegaspargazą, a z drugiej strony zaburzone wydzielanie insuliny lub zmniejszenie liczby receptorów insulinowych.

Czynniki ryzyka dla hiperglikemii to: wiek > 10 lat, nadwaga oraz zespół Downa.

W związku z tym, podczas leczenia pegaspargazą zaleca się systematyczne badanie stężenia cukru w moczu i we krwi.

Zgłaszano pojedyncze przypadki wtórnej przejściowej niedoczynności tarczycy i zmniejszenia stężenia globuliny wiążącej tyroksynę po zastosowaniu asparaginazy. Zgłoszono również niedoczynność przytarczyc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Obserwowano zmiany stężenia lipidów we krwi (np. zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie frakcji VLDL i zmniejszenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej), w większości przypadków bez objawów klinicznych i bez potrzeby zmiany leczenia. Zmiany te mogą być również powodowane równoczesnym podawaniem steroidów. Jeśli wartości stężeń są znacznie zwiększone (np. trójglicerydy > 2000 mg/dl), zaleca się częste pomiary ze względu na zwiększone ryzyko zapalenia trzustki.

Regularnie występuje zwiększenie stężenia mocznika we krwi, który jest niezależny od dawki i niemal zawsze wskazuje na przednerkowe zaburzenia równowagi metabolicznej.

Może wystąpić zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi (hiperurykemia) oraz hiperamonemia.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podczas stosowania terapii zawierającej pegaspargazę mogą wystąpić infekcje. Niemożliwe jest stwierdzenie czy są one spowodowane zastosowaniem pegaspargazy, chorobą podstawową czy równocześnie podawanymi lekami.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W 2 do 5 godzin po podaniu leku może wystąpić podwyższona temperatura ciała, która zwykle ustępuje samoistnie. Reakcjom alergicznym oraz zapaleniu trzustki często towarzyszy ból (ból stawów, ból pleców i ból brzucha). Rzadko obserwowano wysoką gorączkę zagrażającą życiu (hiperpireksja).

Zaburzenia układu immunologicznego

Mogą być wytwarzane przeciwciała specyficzne dla obcego białka, jakim jest pegaspargaza, które niezbyt często mogą powodować kliniczne reakcje alergiczne i prowadzić do dezaktywacji pegaspargazy.

Po podaniu pegaspargazy często obserwowano reakcje alergiczne, które mogą objawiać jako miejscowy rumień, pokrzywka, świąd, obrzęk naczynioruchowy, ból w miejscu podania, gorączka, ból mięśni, duszność, skurcz oskrzeli, częstoskurcz serca, oraz obniżenie ciśnienia krwi do stopnia wstrząsu anafilaktycznego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych zwiększa się wraz z liczbą podanych dawek, aczkolwiek, w rzadkich przypadkach, reakcje alergiczne mogą wystąpić nawet po pierwszym podaniu pegaspargazy.

U niektórych pacjentów mogą się wytwarzać przeciwciała neutralizujące pegaspargazę bez towarzyszących klinicznych objawów nadwrażliwości. Jednakże przeciwciała te mogą prowadzić do mniej lub bardziej gwałtownej dezaktywacji, a więc i przyspieszonej eliminacji pegaspargazy („cicha dezaktywacja”). Zaleca się zatem sprawdzanie poziomu asparaginazy (szczególnie - patrz: Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) lub Test Aktywności Asparaginazy (MAAT) w informacji o produkcie).

Wcześniejsze zastosowanie testów śródskórnych nie wyklucza ryzyka reakcji anafilaktycznych.

W przypadku wystąpienia objawów alergicznych należy natychmiast przerwać podawanie leku.

W zależności od tego jak ciężkie są objawy, zaleca się przeciwdziałanie poprzez podawanie leków antyhistaminowych, steroidów lub substancji stabilizujących czynność układu krążenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zmiany wartości parametrów wątrobowych są bardzo częste. Często obserwuje się niezależne od dawki zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej i transaminaz w surowicy, stężenia LDH i bilirubiny w surowicy.

Często pojawia się stłuszczenie wątroby. Rzadko zgłaszano zastój żółci, żółtaczkę, martwicę komórek wątroby i niewydolność wątroby mogącą prowadzić do zgonu.

Zaburzenie syntezy białka może prowadzić do zmniejszenia stężenia białek w surowicy. Podczas leczenia u większości pacjentów obserwuje się niezależne od dawki zmniejszenie stężenia albumin w surowicy. Najczęściej dotyczy to frakcji alfa 2 i beta, natomiast frakcja alfa 1 pozostaje niezmienną. Ponieważ stężenie albumin w surowicy jest istotne dla wiązania i transportu niektórych leków w organizmie, należy monitorować stężenie albumin w surowicy, zwłaszcza podczas stosowania terapii skojarzonych. Hipoalbuminemia może powodować obrzęki.

Obserwowano zmiany stężenia lipidów we krwi (np. zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie frakcji VLDL i zmniejszenie stężenia LDL, zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej), w większości przypadków bez objawów klinicznych i bez potrzeby zmiany leczenia. Zmiany te mogą być również spowodowane równoczesnym podawaniem kortykosteroidów.

Jeśli wartości stężeń są znacznie zwiększone (np. trójglicerydy > 2000 mg/dl), zaleca się dokładne monitorowanie ze względu na podwyższone ryzyko zapalenia trzustki.

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

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma klinicznie swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Pegaspargase. Reakcje anafilaktyczne wymagają natychmiastowego podania adrenaliny, tlenu, dożylnie steroidów i leków przeciwhistaminowych.

Trzech pacjentów otrzymało 10.000 j.m./m² pc. produktu leczniczego Pegaspargase we wlewie dożylnym. U jednego z pacjentów wystąpiło nieznaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, u drugiego pojawiła się wysypka w 10 minut po rozpoczęciu wlewu. Wysypkę opanowano podaniem środków przeciwhistaminowych i zwolnieniem szybkości wlewu. U trzeciego pacjenta nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki, kod ATC: L01X X24.

Właściwości farmakologiczne

Komórki białaczkowe nie są zdolne do syntezy asparaginy z powodu braku syntetazy asparaginy i są zależne od egzogenego źródła asparaginy dla przeżycia. Szybka utrata asparaginy, wynikająca z leczenia enzymem L-asparaginazą niszczy komórki białaczkowe.

Prawidłowe komórki są mniej wrażliwe na szybką utratę asparaginy, ponieważ wykazują zdolność do syntezy asparaginy. Leczenie pegaspargazą oparte jest na efekcie metabolicznym w stosunku do niektórych komórek białaczkowych, które nie wytwarzają syntetazy asparaginy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z białaczką i chłoniakiem, otrzymujący przeważnie po raz pierwszy L-asparaginazę, określono początkowe stężenia L-asparaginazy po podaniu dożylnym. Wydaje się, że okres półtrwania w surowicy krwi nie jest zależny od dawki i może nie mieć związku z wiekiem, płcią, powierzchnią ciała, czynnością nerek czy wątroby, rozpoznaniem i stopniem zaawansowania choroby. Pozorna objętość dystrybucji była równa oszacowanej objętości osocza. L-asparaginaza była oznaczalna przez co najmniej 15 dni po początkowym leczeniu produktem leczniczym Pegaspargase. Enzymu nie można wykryć w moczu.

Dzieciom z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) podano pojedyncze wstrzyknięcie domięśniowe produktu leczniczego Pegaspargase (2.500 j.m./m²), L-asparaginazy uzyskanej ze szczepu *E. Coli* (25.000 j.m./m²) lub L-asparaginazy otrzymanej ze szczepu *Erwinia* (25.000 j.m./m²). Otrzymano następujące wartości okresu połowicznego rozpadu w surowicy krwi: produkt leczniczy Pegaspargase 5,8 dni, L-asparaginaza uzyskana ze szczepu *E. coli* 1,2 dnia i L-asparaginaza otrzymana ze szczepu *Erwinia* 0,6 dnia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Tylko duże pojedyncze dawki produktu leczniczego Pegaspargase, podane dootrzewnowo myszom (25.000 – 100.000 j.m./kg masy ciała) spowodowały śmierć 12% badanych zwierząt. Porównywalne schematy dawkowania powodowały małego stopnia toksyczność w stosunku do wątroby. Działania niepożądane obejmowały utratę masy ciała, pilorekację (jeżenie się włosów) i zmniejszenie aktywności. Zmniejszone masy śledziony wskazują na potencjalne właściwości immunosupresyjne produktu leczniczego Pegaspargase.

Toksyczność podostra

Czterotygodniowe badanie u szczurów, którym podawano dawkę 400 j.m./kg/24 godziny dootrzewnowo prowadziło do zahamowania przyjmowania pokarmu. Jako wynik zmniejszonego przyjmowania pokarmu, przyrosty masy ciała leczonych szczurów były niższe niż w grupie kontrolnej.

Trzymiesięczne badanie produktu leczniczego Pegaspargase, podawanego myszom w dawce 500 j.m./kg dożylnie lub domięśniowo, wykazały małego stopnia toksyczność w stosunku do wątroby. Przejściowe zahamowania przyrostu masy ciała i nieznaczne obniżenie ilości krwinek białych występowały u psów, którym podawano produkt leczniczy co tydzień 1.200 j.m./kg dożylnie lub domięśniowo przez 2 tygodnie. Niewielkie podwyższenie aktywności ALAT obserwowano u jednego z czterech psów.

Rakotwórczość, właściwości mutagenne, wpływ na płodność

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczości produktu leczniczego Pegaspargase ani badań dotyczących wpływu na płodność. Produkt leczniczy Pegaspargase nie wykazywał działania mutagennego, kiedy był testowany przeciwko szczepom *Salmonella typhimurium* w teście Ames.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

diwodorofosforan sodu x 1 H ₂ O	1,20 mg (+/- 5%)
wodorofosforan sodu x 7 H ₂ O	5,58 mg (+/- 5%)
chlorek sodu	8,50 mg (+/- 5%)
woda do wstrzykiwań	do 1 ml

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata

Nie należy stosować produktu leczniczego w przypadku pojawienia się zmętnienia lub osadu.

Nie należy stosować produktu leczniczego, jeśli był przechowywany w temperaturze pokojowej dłużej niż 48 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie zamrażać. Nie wstrząsać.

Trwałość fizyko-chemiczna leku po rozpuszczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub 5% roztworze glukozy wynosi 2 dni w workach polietylenowych w temperaturze od 2°C do 8°C.

Nie należy stosować produktu leczniczego, jeśli wiadomo, że był zamrożony. Zamrażanie niszczy jego aktywność, czego nie można wykryć wizualnie.

Należy unikać intensywnego mieszania.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka, wykonana z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem z teflonową powłoką i aluminiowym uszczelnieniem (flip-off-cap), w tekturowym pudełku.

1 fiolka zawiera 5 ml roztworu.

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

Należy przestrzegać przepisów dotyczących użytkowania i usuwania leków przeciwnowotworowych. Należy przygotowywać i podawać lek z zachowaniem należytej ostrożności. Należy unikać wdychania oparów, kontaktu ze skórą oraz błonami śluzowymi, szczególnie z oczami. W przypadku jakiegokolwiek kontaktu z roztworem, miejsce kontaktu należy obficie spłukać wodą przez minimum 15 minut.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 9508

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

02.08.2002 r. / 26.06.2007 r. / 10.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO