

**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 roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 750 jednostek (j)\*\* pegaspargazy\*.  
Jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 3750 jednostek.

\* 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

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.  
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 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  $\leq 21$  lat wynosi 2500 j pegaspargazy (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar)/ $\text{m}^2$  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)/ $\text{m}^2$  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.

### **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 przeciwzakrzepowym, 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 wahaniami 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/m<sup>2</sup>pc., 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**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
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, żółtaczka, 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 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, drzenie*
Zaburzenia psychiczne	Nieznana: stan splątania
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana: ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia układu	Często: niedotlenienie



<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: wysypka
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: zator** Często: zakrzepica*** Nieznana: 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 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 martwiczym 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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].

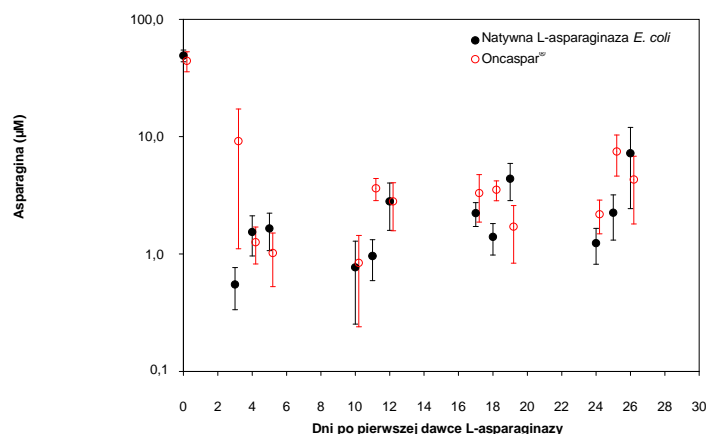
#### Leczenie pierwszego rzutu (pacjenci z ALL bez nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę *E. coli*)

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc. domięśniowo) podawano w dniu 3. 4-tygodniowej fazy indukcji. Natywna L-asparaginaza *E. coli* (6000 jednostek/m<sup>2</sup> 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  $\mu\text{M}$  do 1,7  $\mu\text{M}$  w dniu 4.  $\pm 1$  i 1,5  $\mu\text{M}$  po 25  $\pm 1$  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  $\geq 50000/\mu\text{l}$ ; 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup> pc. dożylnie. Pozostali pacjenci byli leczeni dawką 2000 lub 2500 j/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>pc. i 0,169 l/m<sup>2</sup>pc. na dobę.

W badaniu AALL07P4 parametry farmakokinetyczne po pojedynczym podaniu dożylnym dawki 2500 j/m<sup>2</sup>pc. 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<sub>max</sub>) 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/m<sup>2</sup>pc. 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/m<sup>2</sup> pc. produktu leczniczego Oncaspar podczas indukcji (n=47; badanie AALL07P4)**

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

\* N=47 możliwych do oceny uczestników.

<sup>†</sup> Mediana (10. percentyl; 90. percentyl).

<sup>‡</sup> N=46 możliwych do oceny uczestników.

W badaniu DFCI 11-001 pomiary aktywności asparaginazy przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 2500 j/m<sup>2</sup>pc. 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 u 100% pacjentów od tygodnia 7. do tygodnia 25. Wyniki te wskazują, że kiedy produkt Oncaspar w dawce 2500 j/ m<sup>2</sup>pc. 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/m<sup>2</sup> pc.) lub natywnej asparaginazy z *E. coli* (25000 j/m<sup>2</sup> pc.) lub z *Erwinia* (25000 j/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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**

#### 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**

Sodu diwodorofosforan jednowodny  
Disodu fosforan siedmiowodny  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

8 miesięcy.

Stabilność chemiczną i fizyczną rozcieńczonego roztworu 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 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.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

5 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem z wieczkiem typu flip-off.  
1 fiołka 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 roztworem 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 przemywać dużą ilością wody przez przynajmniej 15 minut.

Roztwór może być rozcieńczony 5% roztworem glukozy lub roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań przed wstrzyknięciem dożylnym (patrz punkt 4.2).

Nie stosować, jeżeli roztwór jest mętny lub powstał osad.  
Nie wstrząsać.

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/1/15/1070/001

### **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**

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

▼ 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.)  $\geq 0,6$  m<sup>2</sup> w wieku  $\leq 21$  lat wynosi 2500 j pegaspargazy (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar)/m<sup>2</sup> 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)/ $\text{m}^2$  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 rozpozną 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 przeciwzakrzepowym, 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 wahaniami 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/m<sup>2</sup>pc., 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**

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
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, hypoalbuminemia, 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 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

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
---	------------------------------

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **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

Przeciwbiałaczkowe 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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].

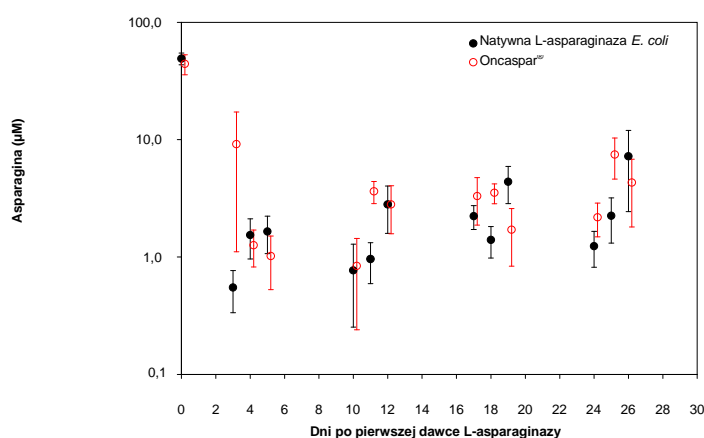
#### Leczenie pierwszego rzutu (pacjenci z ALL bez nadwrażliwości na natywną L-asparaginazę *E. coli*)

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 asparaginazy w fazie leczenia i pozostawały obniżone przez około 3 tygodnie zarówno w grupie produktu leczniczego Oncaspar, jak również natywnej L-asparaginazy *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/m<sup>2</sup> pc. domięśniowo) podawano w dniu 3. 4-tygodniowej fazy indukcji. Natywna L-asparaginaza *E. coli* (6000 jednostek/m<sup>2</sup> 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  $\mu\text{M}$  do 1,7  $\mu\text{M}$  w dniu 4.  $\pm 1$  i 1,5  $\mu\text{M}$  po 25  $\pm 1$  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:  $WBC \geq 50000/\mu l$ ; 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup> pc. dożylnie. Pozostali pacjenci byli leczeni dawką 2000 lub 2500 j/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>pc. i 0,169 l/m<sup>2</sup>pc. na dobę.

W badaniu AALL07P4 parametry farmakokinetyczne po pojedynczym podaniu dożylnym dawki 2500 j/m<sup>2</sup>pc. 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<sub>max</sub>) 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 dożylnej 2500 j/m<sup>2</sup>pc. 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/m<sup>2</sup> pc. produktu leczniczego Oncaspar podczas indukcji (n=47; badanie AALL07P4)**

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

\* N=47 możliwych do oceny uczestników.

<sup>†</sup> Mediana (10. percentyl; 90. percentyl).

<sup>‡</sup> N=46 możliwych do oceny uczestników.

W badaniu DFCI 11-001 pomiary aktywności asparaginazy przeprowadzono po podaniu pojedynczej dawki dożylnej 2500 j/ m<sup>2</sup>pc. 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 u 100% pacjentów od tygodnia 7. do tygodnia 25. Wyniki te wskazują, że kiedy produkt Oncaspar w dawce 2500 j/ m<sup>2</sup>pc. 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/m<sup>2</sup> pc.) lub natywnej asparaginazy z *E. coli* (25000 j/m<sup>2</sup> pc.) lub z *Erwinia* (25000 j/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1. i 15. indukcji. Średni okres półtrwania produktu leczniczego Oncaspar w osoczu wynosił 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 szczepy *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/rozcieńczenie 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 rekonstrukcji, 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 rekonstrukcji 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**

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Exelead, Inc.  
6925 Guion Road  
Indianapolis  
Indiana 46268  
USA

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.  
Block 2/3 Miesian Plaza,  
50-58 Baggot Street Lower,  
Dublin 2,  
Irlandia

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): w celu dalszego zdefiniowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oncaspar u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania CAALL-F01, prospektywnego, wielośrodkowego, badania kohortowego oceniającego produkt leczniczy Oncaspar stosowany w leczeniu pierwszego rzutu u dzieci i młodzieży z ALL wraz z chemioterapią wielolekową.</p> <p>Raport badania klinicznego należy przedłożyć:</p>	<p>Grudzień 2025 r.</p>
<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. PAES): W celu dalszego zdefiniowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Oncaspar u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki wielośrodkowego, otwartego badania fazy II z jedną grupą oceniającego skuteczność i toksyczność schematów leczenia zawierających produkt leczniczy Oncaspar u dorosłych (w wieku 18–60 lat) z nowo rozpoznaną białaczką limfoblastyczną z ujemnym chromosomem Filadelfia.</p> <p>Raport badania klinicznego należy przedłożyć:</p>	<p>Grudzień 2018 r.</p>

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE KARTONOWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oncaspar 750 j/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
pegaspargaza

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 ml zawiera 750 j pegaspargazy.  
Jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 3750 j.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
1 fiolka o pojemności 5 ml

**5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Podanie dożylnie lub domięśniowe.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie stosować, jeżeli powstał osad lub roztwór jest mętny.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1070/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera 3750 j pegaspargazy.  
Po rekonstytucji, 1 ml roztworu zawiera 750 j pegaspargazy (750 j/ml).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Disodu fosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu chlorek, sacharoza oraz sodu wodorotlenek i kwas chlorowodorowy (do regulacji pH).

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
1 fiolka z 3750 j pegaspargazy.

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie lub domięśniowe.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):  
Po rekonstytucji, roztwór powinien zostać użyty natychmiast.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Ostrzeżenie: specjalne instrukcje postępowania (patrz ulotka dołączona do opakowania)

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1070/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODAWANIA**

Oncaspar 750 j/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
pegaspargaza  
Podanie dożylnie lub domięśniowo.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

5 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODAWANIA**

Oncaspar 750 j/ml proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji  
pegaspargaza  
Podanie dożylnie lub domięśniowe.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3750 j

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Oncaspar 750 j/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji pegaspargaza

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Oncaspar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Oncaspar
3. Jak przyjmować lek Oncaspar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Oncaspar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Oncaspar i w jakim celu się go stosuje

Oncaspar zawiera pegaspargazę, która jest enzymem (asparaginazą) rozkładającym asparaginę, ważny element budulcowy białek, bez którego komórki nie mogą przetrwać. Komórki prawidłowe mogą same wytwarzać asparaginę, natomiast niektóre komórki rakowe nie. Oncaspar obniża stężenie asparaginy w komórkach raka krwi i zatrzymuje rozrost komórek raka.

Lek Oncaspar jest stosowany do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) u dzieci od urodzenia do 18. roku życia i dorosłych. ALL to rak krwinek białych, w którym określone niedojrzałe krwinki białe (limfoblasty) zaczynają rosnąć w niekontrolowany sposób, uniemożliwiając przez to wytwarzanie funkcjonalnych (prawidłowych) krwinek. Lek Oncaspar jest stosowany wraz z innymi lekami.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Oncaspar

##### Kiedy nie przyjmować leku Oncaspar:

- jeśli pacjent ma uczulenie na pegaspargazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał zapalenie trzustki.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał ciężkie krwawienie po terapii asparaginazą.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał zakrzepy krwi po terapii asparaginazą.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjenta dotyczy którakolwiek z tych sytuacji. Rodzic dziecka leczonego lekiem Oncaspar powinien powiedzieć lekarzowi, jeżeli którakolwiek z nich dotyczy jego dziecka.



### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Oncaspar należy omówić to z lekarzem. Ten lek może nie być odpowiedni dla pacjenta:

- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał poważne uczulenie na inne postaci asparaginazy, na przykład swędzenie, uderzenia gorąca lub obrzęk dróg oddechowych, ponieważ mogą wystąpić poważne reakcje alergiczne na lek Oncaspar.
- jeżeli pacjent choruje na zaburzenia krzepnięcia lub miał poważne zakrzepy krwi.
- jeżeli pacjent ma gorączkę. Ten lek może zwiększać podatność na zakażenia.
- jeżeli pacjent miał zaburzenia czynności wątroby lub stosuje inne leki, które mogą uszkadzać wątrobę. Gdy lek Oncaspar jest stosowany w skojarzeniu z innymi terapiami raka, może wystąpić uszkodzenie wątroby lub ośrodkowego układu nerwowego.
- jeżeli pacjent choruje z powodu bólu brzucha. Podczas leczenia lekiem Oncaspar może wystąpić zapalenie trzustki, które w niektórych przypadkach spowodowało śmierć.

Ten lek może prowadzić do wahań poziomów czynników krzepnięcia i może zwiększać ryzyko krwawienia i (lub) nadmiernego krzepnięcia.

Jeżeli czytelnik ulotki jest rodzicem dziecka leczonego lekiem Oncaspar, należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jakiegokolwiek spośród powyższych schorzeń dotyczą dziecka.

### **Podczas leczenia lekiem Oncaspar**

Podczas podawania leku Oncaspar pacjent będzie obserwowany przez godzinę po rozpoczęciu leczenia w celu wykrycia wszelkich objawów ciężkich reakcji alergicznych. W pobliżu będzie dostępny sprzęt medyczny do leczenia reakcji alergicznych.

### Dodatkowe testy monitorujące

Regularnie będą oznaczane stężenia cukru we krwi i moczu, badana będzie czynność wątroby i trzustki oraz będą wykonywane inne testy w celu monitorowania stanu zdrowia podczas leczenia i po jego zakończeniu, ponieważ ten lek może wpływać na krew i inne narządy.

### **Lek Oncaspar a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest to ważne, ponieważ lek Oncaspar może nasilać działania niepożądane innych leków przez swoje oddziaływanie na wątrobę, która odgrywa ważną rolę w usuwaniu leków z organizmu. Dodatkowo szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o stosowaniu następujących leków:

- immunizacja żywymi szczepionkami w ciągu trzech miesięcy od zakończenia leczenia białaczki. Zwiększy to ryzyko ciężkich zakażeń.
- winkrystyna, inny lek na raka. W przypadku stosowania jednocześnie z lekiem Oncaspar występuje podwyższone ryzyko działań niepożądanych lub reakcji alergicznych.
- leki zmniejszające zdolność krzepnięcia krwi, takie jak antykoagulanty (np. kumaryna/warfaryna i heparyna), dipirydamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (takie jak ibuprofen lub naproksen). W przypadku stosowania jednocześnie z lekiem Oncaspar występuje większe ryzyko zaburzeń krwawienia.
- leki, które do swego działania wymagają podziału komórek, jak na przykład metotreksat (lek stosowany w leczeniu raka oraz zapalenia stawów) mogą mieć osłabione działanie.
- prednizon, lek steroidowy. W przypadku stosowania jednocześnie z lekiem Oncaspar zwiększona jest zdolność krzepnięcia krwi.
- cytarabina, lek który może być stosowany w leczeniu raka i mogący zakłócać skuteczność leku Oncaspar.

Lek Oncaspar może także powodować zmiany czynności wątroby, które mogą zmieniać sposób działania innych leków.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jeżeli pacjentka jest w ciąży, nie powinna stosować leku Oncaspar, ponieważ nie badano jego działania w trakcie ciąży. Lekarz podejmie decyzję, czy choroba pacjentki wymaga leczenia. Podczas leczenia i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu leku Oncaspar kobieta mogąca zajść w ciążę musi stosować skuteczną metodą antykoncepcji. Antykoncepcja doustna nie jest skuteczną metodą antykoncepcji podczas leczenia lekiem Oncaspar. Należy poradzić się lekarza w sprawie najlepszej metody antykoncepcji, którą można stosować. Mężczyźni również muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia ich lub ich partnerek lekiem Oncaspar.

Nie wiadomo, czy pegaspargaza przenika do mleka ludzkiego. Jako środek zaradczy podczas leczenia produktem Oncaspar należy przerwać karmienie piersią i nie należy go rozpoczynać ponownie do momentu odstawienia leku Oncaspar.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas stosowania tego leku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, ponieważ może on powodować uczucie senności, zmęczenie lub splątanie.

### **Lek Oncaspar zawiera sód**

Niniejszy lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu na dawkę tj. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Oncaspar**

Lek Oncaspar został przepisany przez lekarza mającego doświadczenie z lekami służącymi do leczenia raka. Lekarz zadecyduje, jaka dawka leku jest potrzebna i jak często ją stosować biorąc pod uwagę wiek i powierzchnię ciała pacjenta obliczanej na podstawie wzrostu i masy ciała.

Lek to roztwór podawany jako wstrzyknięcie do mięśnia lub, jeśli jest to bardziej odpowiednie, do żyły.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Oncaspar**

Ponieważ lek będzie podawał lekarz, podanie zbyt dużej dawki jest bardzo mało prawdopodobne.

W razie mało prawdopodobnego przypadkowego przedawkowania pacjent będzie monitorowany przez personel medyczny i odpowiednio leczony.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Poważne działania niepożądane**

Jeśli wystąpi któregokolwiek z następujących działań niepożądanych należy **niezwłocznie** powiedzieć o tym lekarzowi:

#### **Bardzo częste (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)**

- Stan zapalny lub inne zaburzenia trzustki (zapalenie trzustki) powodujące silny ból brzucha, który może promieniować na plecy, wymioty, zwiększenie stężenia cukru we krwi;
- Ciężkie reakcje alergiczne z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk, pokrzywka, duszności, szybkie bicie serca i spadek ciśnienia krwi;
- Ciężkie zakażenie z bardzo wysoką gorączką;
- Zakrzepy krwi.

**Częste (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)**

- Ciężkie krwawienie lub zasinienie;
- Gwałtowne drgawki i utrata przytomności;
- Problemy z wątrobą (np. zmiana koloru skóry, moczu lub kału i wyniki laboratoryjne wskazujące na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia bilirubiny).

**Rzadkie (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)**

- Niewydolność wątroby.

**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- Ciężka reakcja skórna zwana martwicą toksyczno-rozplywną naskórka;
- Zahamowanie czynności nerek (np. zmiana wydzielania moczu, obrzęk stóp i kostek);
- Udar.

**Inne działania niepożądane**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli wystąpią któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

**Bardzo częste (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)**

- Zmiany czynności trzustki;
- Utrata masy ciała;
- Ból nogi (co może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (co może być objawem zakrzepu krwi w płucach, zwanego zatorem tętnicy płucnej);
- Utrata apetytu, ogólne osłabienie, wymioty, biegunka, nudności;
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi.

**Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)**

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych;
- Nagromadzenie płynu w brzuchu (wodobrzusze);
- Gorączka i objawy grypopodobne;
- Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej;
- Ból pleców, stawów lub brzucha;
- Duże stężenie tłuszczów i cholesterolu we krwi; małe stężenie potasu we krwi.

**Rzadkie (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)**

- Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) - zespół cechujący się bólem głowy, splątaniem, drgawkami i utratą wzroku, która po pewnym czasie ustępuje.

**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- Zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi;
- Kołatanie serca;
- Torbiele w trzustce, obrzęk ślinianek;
- Duże stężenie mocznika we krwi; przeciwciała przeciwko lekowi Oncaspar; duże stężenie amoniaku we krwi; zmniejszone stężenie cukru we krwi;
- Senność, splątanie, łagodne drganie palców.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, które zdaniem pacjenta mogą być związane z chemioterapią, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Oncaspar**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu produktu, roztwór powinien zostać natychmiast użyty. Jeżeli natychmiastowe użycie nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze 2°C–8°C przez maksymalnie 48 godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że roztwór jest mętny lub powstał osad.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć niez użyte leki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Oncaspar**

Substancją czynną leku jest pegaspargaza. Jeden ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy. Jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 3750 jednostek pegaspargazy.

Pozostałe składniki to: sodu diwodorofosforan jednowodny, disodu fosforan siedmiowodny, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Oncaspar zawiera sól”).

### **Jak wygląda lek Oncaspar i co zawiera opakowanie**

Oncaspar to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań w szklanej fiolce. Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francja

### **Wytwórca**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.  
Block 2/3 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2,  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Lietuva**

UAB “SERVIER PHARMA”  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

#### **България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

#### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 (06) 669081

**Κύπρος**

CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741 741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +40 21 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel: +421 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel: +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

W świetle nieprzewidywalności działań niepożądanych lek Oncaspar powinien być podawany wyłącznie przez personel opieki zdrowotnej mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości na lek Oncaspar (np. anafilaksja) mogą wystąpić podczas leczenia, zwłaszcza u pacjentów o znanej nadwrażliwości na inne formy L-asparaginazy. W ramach rutynowych środków ostrożności pacjentów należy obserwować przez jedną godzinę, mając w pogotowiu sprzęt do resuscytacji i inne przedmioty niezbędne do leczenia anafilaksji (epinefryna, tlen, steroidy dożyłne itd.).

Pacjenci powinni być informowani o możliwych reakcjach nadwrażliwości na lek Oncaspar, w tym bezpośredniej anafilaksji. Pacjenci otrzymujący lek Oncaspar są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia lub zwiększone ryzyko zaburzeń zakrzepowych. Należy wyjaśnić pacjentom, że lek Oncaspar nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia (patrz punkt 2 „Lek Oncaspar a inne leki”).

Niniejszy produkt leczniczy może powodować podrażnienie po kontakcie. Dlatego z roztworem należy postępować i podawać go z zachowaniem szczególnej ostrożności. Należy unikać wdychania oparów i kontaktu ze skórą oraz błonami śluzowymi, zwłaszcza oczu; jeżeli produkt wejdzie w kontakt z oczami, skórą lub błonami śluzowymi, należy przemywać je dużą ilością wody przez przynajmniej 15 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Bardziej szczegółowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Oncaspar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Oncaspar
3. Jak przyjmować lek Oncaspar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Oncaspar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Oncaspar i w jakim celu się go stosuje**

Oncaspar zawiera pegaspargazę, która jest enzymem (asparaginazą) rozkładającym asparaginę, ważny element budulcowy białek, bez którego komórki nie mogą przetrwać. Komórki prawidłowe mogą same wytwarzać asparaginę, natomiast niektóre komórki rakowe nie. Oncaspar obniża stężenie asparaginy w komórkach raka krwi i zatrzymuje rozrost komórek raka.

Lek Oncaspar jest stosowany do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) u dzieci od urodzenia do 18. roku życia i dorosłych. ALL to rak krwinek białych, w którym określone niedojrzałe krwinki białe (limfoblasty) zaczynają rosnąć w niekontrolowany sposób, uniemożliwiając przez to wytwarzanie funkcjonalnych (prawidłowych) krwinek. Lek Oncaspar jest stosowany wraz z innymi lekami.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Oncaspar**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Oncaspar:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na pegaspargazę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał zapalenie trzustki.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał ciężkie krwawienie po terapii asparaginazą.
- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał zakrzepy krwi po terapii asparaginazą.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjenta dotyczy którakolwiek z tych sytuacji. Rodzic dziecka leczonego lekiem Oncaspar powinien powiedzieć lekarzowi, jeżeli którakolwiek z nich dotyczy jego dziecka.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Oncaspar należy omówić to z lekarzem. Ten lek może nie być odpowiedni dla pacjenta:

- jeżeli pacjent kiedykolwiek miał poważne uczulenie na inne postaci asparaginazy, na przykład swędzenie, uderzenia gorąca lub obrzęk dróg oddechowych, ponieważ mogą wystąpić poważne reakcje alergiczne na lek Oncaspar.
- jeżeli pacjent choruje na zaburzenia krzepnięcia lub miał poważne zakrzepy krwi.
- jeżeli pacjent ma gorączkę. Ten lek może zwiększać podatność na zakażenia.
- jeżeli pacjent miał zaburzenia czynności wątroby lub stosuje inne leki, które mogą uszkadzać wątrobę. Gdy lek Oncaspar jest stosowany w skojarzeniu z innymi terapiami raka, może wystąpić uszkodzenie wątroby lub ośrodkowego układu nerwowego.
- jeżeli pacjent choruje z powodu bólu brzucha. Podczas leczenia lekiem Oncaspar może wystąpić zapalenie trzustki, które w niektórych przypadkach spowodowało śmierć.

Ten lek może prowadzić do wahań poziomów czynników krzepnięcia i może zwiększać ryzyko krwawienia i (lub) nadmiernego krzepnięcia.

Jeżeli czytelnik ulotki jest rodzicem dziecka leczonego lekiem Oncaspar, należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli jakiegokolwiek spośród powyższych schorzeń dotyczą dziecka.

### **Podczas leczenia lekiem Oncaspar**

Podczas podawania leku Oncaspar pacjent będzie obserwowany przez godzinę po rozpoczęciu leczenia w celu wykrycia wszelkich objawów ciężkich reakcji alergicznych. W pobliżu będzie dostępny sprzęt medyczny do leczenia reakcji alergicznych.

### Dodatkowe testy monitorujące

Regularnie będą oznaczane stężenia cukru we krwi i moczu, badana będzie czynność wątroby i trzustki oraz będą wykonywane inne testy w celu monitorowania stanu zdrowia podczas leczenia i po jego zakończeniu, ponieważ ten lek może wpływać na krew i inne narządy.

### **Lek Oncaspar a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Jest to ważne, ponieważ lek Oncaspar może nasilać działania niepożądane innych leków przez swoje oddziaływanie na wątrobę, która odgrywa ważną rolę w usuwaniu leków z organizmu. Dodatkowo szczególnie ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi o stosowaniu następujących leków:

- immunizacja żywymi szczepionkami w ciągu trzech miesięcy od zakończenia leczenia białaczki. Zwiększy to ryzyko ciężkich zakażeń.
- winkrystyna, inny lek na raka. W przypadku stosowania jednocześnie z lekiem Oncaspar występuje podwyższone ryzyko działań niepożądanych lub reakcji alergicznych.
- leki zmniejszające zdolność krzepnięcia krwi, takie jak antykoagulanty (np. kumaryna/warfaryna i heparyna), dipirydamol, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (takie jak ibuprofen lub naproksen). W przypadku stosowania jednocześnie z lekiem Oncaspar występuje większe ryzyko zaburzeń krwawienia.
- leki, które do swego działania wymagają podziału komórek, jak na przykład metotreksat (lek stosowany w leczeniu raka oraz zapalenia stawów) mogą mieć osłabione działanie.
- prednizon, lek steroidowy. W przypadku stosowania jednocześnie z lekiem Oncaspar zwiększona jest zdolność krzepnięcia krwi.
- cytarabina, lek który może być stosowany w leczeniu raka i mogący zakłócać skuteczność leku Oncaspar.

Lek Oncaspar może także powodować zmiany czynności wątroby, które mogą zmieniać sposób działania innych leków.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.



Jeżeli pacjentka jest w ciąży, nie powinna stosować leku Oncaspar, ponieważ nie badano jego działania w trakcie ciąży. Lekarz podejmie decyzję, czy choroba pacjentki wymaga leczenia. Podczas leczenia i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu leku Oncaspar kobieta mogąca zajść w ciążę musi stosować skuteczną metodą antykoncepcji. Antykoncepcja doustna nie jest skuteczną metodą antykoncepcji podczas leczenia lekiem Oncaspar. Należy poradzić się lekarza w sprawie najlepszej metody antykoncepcji, którą można stosować. Mężczyźni również muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia ich lub ich partnerek lekiem Oncaspar.

Nie wiadomo, czy pegaspargaza przenika do mleka ludzkiego. Jako środek zaradczy podczas leczenia produktem Oncaspar należy przerwać karmienie piersią i nie należy go rozpoczynać ponownie do momentu odstawienia leku Oncaspar.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas stosowania tego leku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, ponieważ może on powodować uczucie senności, zmęczenie lub splątanie.

### **Lek Oncaspar zawiera sód**

Niniejszy lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu na dawkę tj. zasadniczo „nie zawiera sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Oncaspar**

Lek Oncaspar został przepisany przez lekarza mającego doświadczenie z lekami służącymi do leczenia raka. Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku jest potrzebna i jak często ją stosować biorąc pod uwagę wiek i powierzchnię ciała pacjenta obliczanej na podstawie wzrostu i masy ciała.

Lek to roztwór podawany jako wstrzyknięcie do mięśnia lub, jeśli jest to bardziej odpowiednie, do żyły.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Oncaspar**

Ponieważ lek będzie podawał lekarz, podanie zbyt dużej dawki jest bardzo mało prawdopodobne.

W razie mało prawdopodobnego przypadkowego przedawkowania pacjent będzie monitorowany przez personel medyczny i odpowiednio leczony.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Poważne działania niepożądane**

Jeśli wystąpi któregokolwiek z następujących działań niepożądanych należy **niezwłocznie** powiedzieć o tym lekarzowi:

#### **Bardzo częste (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)**

- Stan zapalny lub inne zaburzenia trzustki (zapalenie trzustki) powodujące silny ból brzucha, który może promieniować na plecy, wymioty, zwiększenie stężenia cukru we krwi;
- Ciężkie reakcje alergiczne z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk, pokrzywka, duszności, szybkie bicie serca i spadek ciśnienia krwi;
- Ciężkie zakażenie z bardzo wysoką gorączką;
- Zakrzepy krwi.

**Częste (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)**

- Ciężkie krwawienie lub zasinienie;
- Gwałtowne drgawki i utrata przytomności;
- Problemy z wątrobą (np. zmiana koloru skóry, moczu lub kału i wyniki laboratoryjne wskazujące na zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia bilirubiny).

**Rzadkie (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)**

- Niewydolność wątroby.

**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- Ciężka reakcja skórna zwana martwicą toksyczo-rozplywną naskórka;
- Zahamowanie czynności nerek (np. zmiana wydzielania moczu, obrzęk stóp i kostek);
- Udar.

**Inne działania niepożądane**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli wystąpią któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

**Bardzo częste (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)**

- Zmiany czynności trzustki;
- Utrata masy ciała;
- Ból nogi (co może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (co może być objawem zakrzepu krwi w płucach, zwanego zatorom tętnicy płucnej);
- Utrata apetytu, ogólne osłabienie, wymioty, biegunka, nudności;
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi.

**Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)**

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych;
- Nagromadzenie płynu w brzuchu (wodobrzusze);
- Gorączka i objawy grypopodobne;
- Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej;
- Ból pleców, stawów lub brzucha;
- Duże stężenie tłuszczów i cholesterolu we krwi; małe stężenie potasu we krwi.

**Rzadkie (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)**

- Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS) - zespół cechujący się bólem głowy, splątaniem, drgawkami i utratą wzroku, która po pewnym czasie ustępuje.

**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- Zmniejszenie liczby krwinek białych i płytek krwi;
- Kołatanie serca;
- Torbiele w trzustce, obrzęk ślinianek;
- Duże stężenie mocznika we krwi; przeciwciała przeciwko lekowi Oncaspar; duże stężenie amoniaku we krwi; zmniejszone stężenie cukru we krwi;
- Senność, splątanie, łagodne drganie palców.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, które zdaniem pacjenta mogą być związane z chemioterapią, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Oncaspar**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu produktu, roztwór powinien zostać natychmiast użyty. Jeżeli natychmiastowe użycie nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze 2°C–8°C przez maksymalnie 48 godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że rekonstruowany roztwór jest mętny lub widoczne są cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć niezużyte leki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Oncaspar**

Substancją czynną leku jest pegaspargaza. Każda fiolka zawiera 3750 jednostek pegaspargazy.

Po rekonstrukcji, 1 ml roztworu zawiera 750 jednostek pegaspargazy (750 j/ml).

Pozostałe składniki to: disodu fosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu chlorek, sacharoza, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), kwas chlorowodorowy (do regulacji pH) (patrz punkt 2 „Lek Oncaspar zawiera sól”).

### **Jak wygląda lek Oncaspar i co zawiera opakowanie**

Oncaspar to biały do białawego proszek. Po rekonstrukcji, roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i wolny od widocznych cząstek stałych.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę szklaną z 3750 j pegaspargazy.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francja

### **Wytwórca**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.  
Block 2/3 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower,  
Dublin 2,  
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Lietuva**

UAB “SERVIER PHARMA”  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

#### **България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 (06) 669081

**Κύπρος**

CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741 741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +40 21 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.  
Tel: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel: +421 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel: +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

## **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:**

W świetle nieprzewidywalności działań niepożądanych lek Oncaspar powinien być podawany wyłącznie przez personel opieki zdrowotnej mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

Reakcje nadwrażliwości na lek Oncaspar (np. anafilaksja) mogą wystąpić podczas leczenia, zwłaszcza u pacjentów o znanej nadwrażliwości na inne formy L-asparaginazy. W ramach rutynowych środków ostrożności pacjentów należy obserwować przez jedną godzinę, mając w pogotowiu sprzęt do resuscytacji i inne przedmioty niezbędne do leczenia anafilaksji (epinefryna, tlen, sterydy dożylnie itd.).

Pacjenci powinni być informowani o możliwych reakcjach nadwrażliwości na lek Oncaspar, w tym bezpośredniej anafilaksji. Pacjenci otrzymujący lek Oncaspar są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia lub zwiększone ryzyko zaburzeń krzepkowych. Należy wyjaśnić pacjentom, że lek Oncaspar nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia (patrz punkt 2 „Lek Oncaspar a inne leki”).

Niniejszy produkt leczniczy może powodować podrażnienie po kontakcie. Dlatego z proszkiem należy postępować i podawać go z zachowaniem szczególnej ostrożności. Należy unikać wdychania oparów i kontaktu ze skórą oraz błonami śluzowymi, zwłaszcza oczu; jeżeli produkt wejdzie w kontakt z oczami, skórą lub błonami śluzowymi, należy przemywać je dużą ilością wody przez przynajmniej 15 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **Instrukcje przygotowywania, przechowywania i usuwania leku Oncaspar**

### Instrukcje postępowania

1. Personel powinien być przeszkolony w zakresie postępowania i przenoszenia leku (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 lekiem 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.

### Rekonstytucja

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 rekonstytucji 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 (0,9%) lub 5% roztworze glukozy. W trakcie podawania leku Oncaspar nie należy podawać tą samą linią dożylną innych leków.  
Po rozcieńczeniu, roztwór powinien zostać natychmiast użyty. Jeżeli natychmiastowe użycie nie jest możliwe, rozcieńczony roztwór można przechowywać w temperaturze 2°C–8°C przez maksymalnie 48 godzin.

### Usuwanie

Lek Oncaspar jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Bardziej szczegółowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego.