

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

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

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

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

** Jedna jednostka jest definiowana jako ilość enzymu wymagana do uwolnienia 1 μ mol 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.

POSTAĆ: Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji. Biały do białawego proszek.

WSKAZANIA: 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.

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 pacjentów w kierunku wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego przez cały okres podawania produktu.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Oncaspar zazwyczaj stosuje się jako część protokołów chemioterapii skojarzonej z zastosowaniem innych leków przeciwnowotworowych.

Zalecana premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka i ciężkości odnośnie przebiegu infuzji i reakcji nadwrażliwości, 30 do 60 minut przed podaniem produktu Oncaspar należy zastosować u pacjentów premedykację za pomocą paracetamolu, bloкера receptora H1 (np. difenhydraminy) i bloкера receptora H2 (np. famotydyny).

Dzieci i młodzież oraz dorośli w wieku ≤ 21 lat

Zalecana dawka produktu leczniczego u pacjentów o powierzchni ciała (pc.) $\geq 0,6$ m² w wieku ≤ 21 lat wynosi 2500 j pegaspargazy (co odpowiada 3,3 ml produktu leczniczego Oncaspar)/m² pc. co 14 dni.

Dzieci o powierzchni ciała $< 0,6$ m² 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)/m² 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.

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.

Dożylnie infuzje 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.

PRZECIWWSKAZANIA:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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.

Ciężkie zdarzenia krwotoczne związane z wcześniejszą terapią L-asparaginazą w wywiadzie.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:

Identyfikalność produktu leczniczego: W celu poprawy identyfikalności biologicznych produktów leczniczych, należy dokładnie odnotowywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Przeciwciała przeciwko asparaginazie

Obecność przeciwciał przeciwko asparaginazie może 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.

30 do 60 minut przed podaniem produktu Oncaspar u pacjentów należy zastosować premedykację.

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. 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 pegaspargazę zgłaszano występowanie zapalenia trzustki, w tym krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do zgonu.

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 rozpoczynać leczenia produktem Oncaspar.

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

Koagulopatia

U pacjentów przyjmujących pegaspargazę mogą występować poważne zdarzenia zakrzepowe, w tym zakrzepica zatoki strzałkowej. 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), wystąpić hipofibrynogenemia oraz zmniejszenie aktywności antytrombiny III.

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 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.

Martwica kości

W przypadku stosowania glikokortykosteroidów, możliwym powikłaniem nadkrzepliwości obserwowanym u dzieci i młodzieży jest martwica kości (martwica wywołana brakiem unaczynienia) o większej częstości występowania obserwowanej u dziewcząt. Z tego względu, w celu wykrycia jakichkolwiek klinicznych objawów przedmiotowych lub podmiotowych martwicy kości zaleca się ścisłe monitorowanie dzieci oraz młodzieży. Ocena kliniczna lekarza prowadzącego powinna określić plan postępowania z każdym pacjentem w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, zgodnie ze standardowymi wytycznymi leczenia ALL i zasadami leczenia podtrzymującego.

Działanie na wątrobę

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

U pacjentów leczonych produktem Oncaspar w skojarzeniu ze standardową chemoterapią, w tym podczas fazy indukcyjnej chemioterapii wielofazowej, obserwowano chorobę zarostową żył wątrobowych (VOD – ang. *veno-occlusive disease*), w tym ciężkie, zagrażające życiu i potencjalnie śmiertelne przypadki.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe VOD obejmują szybkie zwiększenie masy ciała, zatrzymanie płynów z wodobrzuszem, powiększenie wątroby, małopłytkowość i szybkie zwiększenie stężenia bilirubiny. Aby zapobiec tej chorobie, niezbędna jest identyfikacja czynników ryzyka, takich jak istniejąca wcześniej choroba wątroby lub VOD w wywiadzie. Niezwłoczne rozpoznanie i odpowiednie leczenie VOD pozostaje sprawą kluczową. Pacjenci, u których występuje to schorzenie, powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

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).

Oncaspar może powodować objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w postaci sennieści, 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).

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. Dożylne 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 metodę 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.

Zawartość sodu

Niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

INTERAKCJE*:

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

Metotreksat i cytarabina mogą oddziaływać z produktem Oncaspar w różny sposób: ich wcześniejsze podanie może synergistycznie nasilać działanie pegaspargazy. Pegaspargaza może zakłócać metabolizm i klirens innych produktów leczniczych, ze względu na jej działanie na syntezę białek i czynność wątroby, jak również na skojarzone podawanie z innymi produktami stosowanymi w chemioterapii, o których wiadomo, że oddziałują z enzymami układu CYP.

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

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

Pegaspargaza może zwiększać ryzyko martwicy kości wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów u dzieci i młodzieży, gdy obie metody leczenia są jednocześnie stosowane, o większej częstości występowania obserwowanej u dziewcząt, poprzez potencjalne zwiększenie ekspozycji na deksametazon.

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.

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

Niezalecane: 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.

PŁODNOŚĆ*

WPŁYW NA CIĄŻĘ*: Produkt nie jest niezalecany.

KARMIENTE PIERSIĄ*: Jako środek zaradczy podczas leczenia produktem Oncaspar należy przerwać karmienie piersią i nie należy go ponownie rozpoczynać dopóki nie odstawi się produktu.

ANTYKONCEPCJA:

Podczas leczenia i przez przynajmniej 6 miesięcy po odstawieniu produktu leczniczego Oncaspar mężczyźni i kobiety powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji. U kobiet w wieku rozrodczym powinna być stosowana antykoncepcja inna niż doustna.

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:

Zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych: senność, splątanie, zawroty głowy, omdlenie, napad drgawek.

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, wieloośrodkowych badaniach klinicznych, w których stosowano Oncaspar w dawce 2500 j/m²pc., podawany dożylnie jako leczenie porównawcze (badania DFCI 11-001 oraz AALL07P4). Dodatkowo, profil bezpieczeństwa obejmował dane z innych badań produktu Oncaspar, takich jak badanie porównujące farmakokinetykę pegaspargazy w postaci roztworu i liofilizowanej (CL2-95014-002), badanie typu roll-over (CL2-95014-003) oraz badania z zastosowaniem podawania domięśniowego (badania CCG-1962 oraz CCG-1991) były także uwzględnione w określeniu profilu bezpieczeństwa.

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, hipertriglicerydemie, hiperglikemię i gorączkę neutropeniczną.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenia, sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często: gorączka neutropeniczna
	Często: niedokrwistość, koagulopatia
	Częstość nieznana: niewydolność szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często: nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna
	Częstość nieznana: wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: zmniejszony apetyt, hiperglikemia
	Często: hiperlipidemia, hipercholesterolemia
	Częstość nieznana: kwasica ketonowa, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana: stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Często: drgawki, obwodowa neuropatia ruchowa, omdlenia
	Rzadko: zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
	Częstość nieznana: senność, drżenie*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często: zator**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane
	Często: zakrzepica*** Częstość nieznana: incydent mózgowo-naczyniowy, krwotok, zakrzepica zatoki strzałkowej górnej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: niedotlenienie
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 Częstość nieznana: torbiel rzekoma trzustki, zapalenie przyusznicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: hepatotoksyczność, stłuszczenie wątroby Rzadko: martwica wątroby, żółtaczkę, cholestaza, niewydolność wątroby Częstość nieznana: choroba zarostowa żył wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często: wysypka Częstość nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból w kończynach Częstość nieznana: martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana: ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana: gorączka
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, zmniejszenie aktywności antytrombiny III****, zmniejszenie liczby neutrofilów**** Często: wydłużony czas protrombinowy, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, hipokaliemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, niedobór fibrynogenu we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Częstość nieznana: podwyższone stężenie mocznika we krwi, przeciwciała przeciw pegaspargazie, zmniejszenie liczby płytek krwi, hiperamonemia

*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

**** Obserwowano przypadki zmniejszenia aktywności antytrombiny III oraz zmniejszenia liczby neutrofilów w badaniach CL2-95014-002 oraz CL2-95014-003

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.

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. Szybkie zwiększenie masy ciała, zatrzymanie płynów z wodobrzuszem, powiększenie wątroby związane z szybkim zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy i utrzymująca się małopłytkowość mogą wskazywać na ryzyko rozwoju ciężkiej choroby VOD, która nieleczona może zakończyć się zgonem.

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.

Rodzaje działań niepożądanych produktu leczniczego Oncaspar są podobne do obserwowanych w przypadku stosowania niepegylowanej L-asparaginazy (np. natywnej asparaginazy *E. coli*).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:

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.

OPAKOWANIE*:

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.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

**NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU WYDANEGO PRZEZ
KOMISJĘ EUROPEJSKĄ**
EU/1/15/1070/002

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-066 Warszawa, ul. Burakowska 14,
tel. (22) 594 90 00, Internet: www.servier.pl, e-mail: kontakt@servier.com

**Pełna informacja zawarta jest w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (16.05.2024).
[Data opracowania: 27.06.2024 r.]*