

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oncaspar 750 U/ml injekční/infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje pegaspargasum\* 750 jednotek (U)\*\*.  
Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 3750 jednotek.

\* Léčivou látkou je kovalentní konjugát asparaginázy získané z *Escherichia coli* s monomethyletherem makrogolu

\*\* Jedna jednotka je definovaná jako množství enzymu potřebné k uvolnění 1  $\mu$ mol amoniaku za minutu při pH 7,3 a 37 °C

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nesmí srovnávat s jinými pegylovanými nebo nepegylovanými proteiny stejné terapeutické skupiny. Další informace viz bod 5.1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok.  
Čirý bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Oncaspar je indikován jako složka cytostatické kombinované terapie při akutní lymfoblastické leukemii (ALL) u pediatrických pacientů od narození do věku 18 let a u dospělých pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Oncaspar mají předepisovat a podávat lékaři a/nebo zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s používáním cytostatik. Má se podávat výhradně v nemocničním prostředí, kde je k dispozici náležité resuscitační vybavení. Pacienty je nutné důsledně sledovat a pečlivě hlídat výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků během období podávání přípravku (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Přípravek Oncaspar se obvykle podává jako součást kombinovaných chemoterapeutických protokolů s dalšími cytostatiky (viz také bod 4.5).

#### Pediatrickí pacienti a dospělí ve věku $\leq 21$ let

Doporučená dávka u pacientů s plochou povrchu těla (BSA)  $\geq 0,6$  m<sup>2</sup> a kteří jsou ve věku  $\leq 21$  let je 2500 U pegaspargázy (odpovídá 3,3 ml přípravku Oncaspar) / m<sup>2</sup> plochy povrchu těla jednou za 14 dní.

Děti s plochou povrchu těla  $< 0,6$  m<sup>2</sup> mají dostávat 82,5 U pegaspargázy (odpovídá 0,1 ml přípravku Oncaspar) / kg tělesné hmotnosti jednou za 14 dní.

### Dospělí ve věku > 21 let

Není-li předepsáno jinak, je doporučené dávkování u dospělých ve věku > 21 let 2000 U pegaspargázy (odpovídá 2,67 ml přípravku Oncaspar) / m<sup>2</sup> plochy povrchu těla jednou za 14 dní.

Léčbu lze sledovat na základě údolní aktivity asparaginázy v séru naměřené před dalším podáním pegaspargázy. Pokud aktivita asparaginázy nedosáhne cílových hodnot, je možné uvažovat o převedení pacienta na jiný přípravek s asparaginázou (viz bod 4.4).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že pegaspargáza je protein o vysoké molekulární hmotnosti, nevyklučuje se ledvinami a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba žádná úprava dávky.

#### *Starší pacienti*

Údaje u pacientů starších 65 let jsou omezené.

### Způsob podání

Oncaspar lze podávat intramuskulární (i.m.) injekcí nebo intravenózní (i.v.) infuzí.

U menších objemů je upřednostňovaná cesta podání intramuskulární. Když se přípravek Oncaspar podává intramuskulární injekcí, nemá objem injikovaný do jednoho místa přesáhnout 2 ml u dětí a dospívajících a 3 ml u dospělých. Podává-li se větší objem, má se dávka rozdělit a podat do několika injekčních míst.

Intravenózní infuze přípravku Oncaspar se obvykle podává po dobu 1 až 2 hodin ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo roztoku 5% glukózy.

Naředěný roztok lze podávat společně s již probíhající infuzí buď chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml, nebo 5% glukózy. Během podávání přípravku Oncaspar nepodávejte stejnou intravenózní linkou žádné jiné léčivé přípravky.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (bilirubin > 3násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 10násobek ULN).

Závažná trombóza při předchozí terapii asparaginázou v anamnéze.

Pankreatitida v anamnéze, včetně pankreatitidy související s předchozí terapií L-asparaginázou (viz bod 4.4).

Závažné hemoragické příhody při předchozí terapii asparaginázou v anamnéze (viz bod 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Protilátky proti asparagináze

Nízké hladiny aktivity asparaginázy mohou být spojeny s protilátkami proti asparagináze vzhledem k potenciálnímu neutralizačnímu působení těchto protilátek. V takových případech je třeba zvážit převedení pacienta na jiný přípravek s asparaginázou.

Je možné provádět měření hladiny aktivity asparaginázy v séru nebo plazmě, aby se vyloučilo urychlené snížení aktivity asparaginázy.

#### Hypersenzitivita

Během terapie se mohou objevit hypersenzitivní reakce na pegaspargázu, včetně život ohrožující anafylaxe. To se týká i pacientů se známou hypersenzitivitou na formy asparaginázy derivované z bakterie *E. coli*. Další hypersenzitivní reakce mohou zahrnovat angioedém, otok rtů, otok oka, erytém, snížený krevní tlak, bronchospasmus, dyspnoe, pruritus a vyrážku (viz body 4.3 a 4.8).

V rámci rutinního bezpečnostního opatření se má pacient monitorovat po dobu jedné hodiny po podání; musí být k dispozici resuscitační vybavení a další vhodné prostředky k léčbě anafylaxe (epinefrin, kyslík, intravenózní steroidy atd.). U pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi se musí podávání přípravku Oncaspar ukončit (viz body 4.3 a 4.8). V závislosti na závažnosti příznaků je jako protiopatření indikováno podání antihistaminik, kortikosteroidů a vazopresorů.

#### Účinky na funkci pankreatu

U pacientů dostávajících přípravku Oncaspar byly hlášeny případy výskytu pankreatitidy včetně hemoragické nebo nekrotizující pankreatitidy s fatálními následky (viz bod 4.8).

Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích pankreatitidy, které mohou být bez odpovídající léčby fatální.

V případě podezření na pankreatitidu je nutné podávání přípravku Oncaspar ukončit. Je-li pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Oncaspar znovu zahajovat.

Je nutné pravidelně sledovat hladiny sérové amylázy a/nebo lipázy pro zjištění časných známek zánětu pankreatu. Protože se při souběžném podávání přípravku Oncaspar a prednizonu může objevit porucha glukózové tolerance, je nutné sledovat hladinu glukózy v krvi.

#### Koagulopatie

U pacientů léčených pegaspargázou se mohou vyskytnout závažné trombotické příhody, včetně trombózy sinus sagittalis (viz bod 4.8). U pacientů se závažnými trombotickými příhodami se má podávání přípravku Oncaspar ukončit.

U pacientů léčených pegaspargázou se může vyskytnout zvýšený protrombinový čas (PT), zvýšený parciální tromboplastinový čas (PTT) a hypofibrinogenemie. Na začátku léčby, pravidelně během ní a po ní se mají monitorovat koagulační parametry, zejména pokud se současně používají další léčivé přípravky s antikoagulačními účinky, jako je kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky (viz bod 4.5) nebo jsou souběžně podávána chemoterapeutika včetně metotrexátu, daunorubicinu a/nebo kortikosteroidů. Pokud je přítomen výrazný pokles fibrinogenu nebo deficit antitrombinu III (ATIII), zvažte vhodnou substituční léčbu.

#### Účinky na játra

Kombinovaná terapie s přípravkem Oncaspar a hepatotoxickými přípravky může vést k závažné jaterní toxicitě.

Pokud se přípravek Oncaspar podává v kombinaci s hepatotoxickými přípravky, je zapotřebí opatrnosti, zejména v přítomnosti již existující poruchy funkce jater. Pacienti musí být sledováni, zda u nich nedochází ke změnám parametrů jaterní funkce.

U pacientů pozitivních na filadelfský chromozom, u kterých je léčba inhibitory tyrozinkinázy (např. imatinib) kombinována s terapií L-asparaginázou, může hrozit zvýšené riziko hepatotoxicity. Tuto skutečnost je třeba zohlednit při zvažování použití přípravku Oncaspar u těchto pacientů.

Kvůli riziku hyperbilirubinemie se doporučuje sledovat hladiny bilirubinu na začátku léčby a před každou další dávkou.

### Účinky na centrální nervový systém

Kombinovaná terapie přípravkem Oncaspar může vést k toxicitě vůči centrálnímu nervovému systému. Byly hlášeny případy encefalopatie (včetně syndromu posteriorní reverzibilní leukoencefalopatie) (viz bod 4.8).

Přípravek Oncaspar může způsobit výskyt projevů a příznaků v centrálním nervovém systému, jako je somnolence, zmatenost nebo křeče. Pacienti by měli být pozorně monitorováni kvůli možnému výskytu těchto příznaků, především pokud je přípravek Oncaspar užíván v kombinaci s neurotoxickými přípravky (například vinkristinem a metotrexátem; viz bod 4.5).

### Myelosuprese

Pegaspargáza může způsobovat myelosupresi – buďto přímo, nebo nepřímo (změnou myelosupresivních účinků jiných přípravků, například metotrexátu nebo 6-merkaptopurinu). Proto používání přípravku Oncaspar může zvyšovat riziko infekcí.

Snížený počet cirkulujících lymfoblastů je často dosti výrazný a nezřídka je pozorován normální nebo příliš nízký počet leukocytů v prvních dnech po zahájení terapie. Tato situace může být spojena s výrazným vzestupem hladiny kyseliny močové v séru. Může se rozvinout urátová nefropatie. K monitorování terapeutického účinku se má pečlivě sledovat krevní obraz v periferní krvi a kostní dřeň pacienta.

### Hyperamonemie

Asparagináza usnadňuje rychlou přeměnu asparaginu a glutaminu na kyselinu aspartovou a glutamovou s amoniakem jako sdíleným vedlejším produktem obou reakcí (viz bod 5.1). Intravenózní podávání asparaginázy proto může způsobovat rychlý nárůst hladiny amoniaku v séru po podání.

Příznaky hyperamonemie mají často přechodnou povahu a mohou zahrnovat: nauzeu, zvracení, bolest hlavy, závrať a vyrážku. V závažných případech se může vyvinout encefalopatie s poruchou funkce jater nebo bez ní, zejména u starších dospělých pacientů, která může být život ohrožující nebo fatální. Jsou-li přítomny příznaky hyperamonemie, je nutné důsledně sledovat hladinu amoniaku.

### Antikoncepce

Během léčby a alespoň po dobu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Oncaspar se musí používat účinná neperorální antikoncepce. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit nepřímou interakci mezi perorální antikoncepcí a pegaspargázou, nepovažuje se užívání perorální antikoncepce za přijatelnou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

### Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Pokles hladiny sérových proteinů způsobený pegaspargázou může zvýšit toxicitu jiných léčivých přípravků, které se vážou na proteiny.

Kromě toho může pegaspargáza prostřednictvím inhibice syntézy proteinů a buněčného dělení narušovat mechanismus účinku jiných látek, které ke svému účinku potřebují buněčné dělení, např. methotrexátu.

Methotrexát a cytarabin mohou s přípravkem Oncaspar interagovat odlišně: jejich předchozí podávání může synergicky zvýšit účinek pegaspargázy. Pokud jsou tyto látky podány následně, účinek pegaspargázy může být antagonisticky zeslaben.

Pegaspargáza může narušovat metabolismus a clearance dalších léčivých přípravků na základě svého působení na syntézu proteinů a jaterní funkci a také kvůli svému kombinovanému použití společně s jinými chemoterapeutickými přípravky známými svojí interakcí s enzymy CYP.

Použití přípravku Oncaspar může vést ke kolísání koagulačních faktorů. To může podpořit tendenci ke krvácení a/nebo trombóze. Proto je zapotřebí opatrnosti, když se současně podávají antikoagulantia, jako je kumarin, heparin, dipyridamol, kyselina acetylsalicylová nebo nesteroidní protizánětlivé přípravky nebo jsou souběžně podávána chemoterapeutika včetně metotrexátu, daunorubicinu a/nebo kortikosteroidů.

Když se podávají současně glukokortikoidy (např. prednison) a pegaspargáza, mohou být změny v koagulačních parametrech (např. pokles fibrinogenu a deficit antitrombinu III, ATIII) výraznější.

Bezprostředně předcházející nebo souběžná léčba vinkristinem může zvýšit toxicitu pegaspargázy. Podání přípravku Oncaspar před vinkristinem může zvýšit neurotoxicitu vinkristinu. Proto se má vinkristin podat alespoň 12 hodin před podáním přípravku Oncaspar, aby se toxicita minimalizovala.

Nelze vyloučit nepřímou interakci mezi pegaspargázou a perorální antikoncepcí v důsledku hepatotoxicity pegaspargázy, která může narušit jaterní clearance perorální antikoncepce. Proto se souběžné používání přípravku Oncaspar s perorálními antikoncepčními prostředky nedoporučuje. Ženy ve fertilním věku mají používat jinou metodu než perorální antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).

Souběžná vakcinace živými vakcínami může zvyšovat riziko závažných infekcí, které lze přičíst imunosupresivnímu působení pegaspargázy, přítomnosti základního onemocnění a kombinované chemoterapii (viz bod 4.4). Vakcinace živými vakcínami se proto nemá provádět dříve než 3 měsíce po ukončení celé antileukemické léčby.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Během léčby a alespoň po dobu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Oncaspar mají muži a ženy používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit nepřímou interakci mezi perorální antikoncepcí a pegaspargázou, nepovažuje se perorální antikoncepce v takové klinické situaci za dostatečně bezpečnou. Ženy ve fertilním věku mají používat jinou metodu než perorální antikoncepci (viz body 4.4 a 4.5).

##### Těhotenství

Údaje o podávání asparaginázy těhotným ženám jsou omezené a údaje o podávání přípravku Oncaspar těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukce na zvířatech s pegaspargázou, avšak studie na zvířatech s asparaginázou prokázaly teratogenitu (viz bod 5.3). Proto i vzhledem k farmakologickým vlastnostem lze přípravek Oncaspar v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu pegaspargázou.

##### Kojení

Není známo, zda se pegaspargáza vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jejím farmakologickým vlastnostem nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Jako bezpečnostní opatření má být kojení během léčby přípravkem Oncaspar přerušeno a nemá se až do ukončení léčby přípravkem Oncaspar znovu zahajovat.

##### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající účinek pegaspargázy na fertilitu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Oncaspar má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů léčených přípravkem Oncaspar společně s dalšími chemoterapeutickými přípravky byly hlášeny následující nežádoucí účinky: somnolence, zmatenost, závratě, synkopa a záchvaty.

Pacientům se má doporučit, aby během léčby přípravkem Oncaspar neřídili, ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich vyskytly tyto nebo jiné nežádoucí účinky, které by mohly zhoršit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.4).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly získány spojením nežádoucích účinků z klinických hodnocení a zkušeností po uvedení přípravku Oncaspar na trh u pacientů s ALL. Bezpečnostní profil je založen na randomizovaných, kontrolovaných, prospektivních, otevřených, multicentrických studiích používajících přípravek Oncaspar v dávce 2500 U/m<sup>2</sup> podávané intravenózně nebo jako komparativní léčivo (studie DFCI 11-001 a AALL07P4). Kromě toho byly také zváženy studie přípravku Oncaspar s intramuskulárním podáním (studie CCG-1962 a CCG-1991) pro stanovení bezpečnostního profilu (viz bod 5.1).

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku Oncaspar (pozorované alespoň ve 2 studiích s četností výskytu > 10 %) zahrnovaly: zvýšenou alaninaminotransferázu, zvýšenou aspartátaminotransferázu, zvýšený sérový bilirubin, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, hypertriacylglycerolemii, hyperglykémii a febrilní neutropenii.

Nejběžnější závažné nežádoucí účinky (3. nebo 4. stupně) na přípravek Oncaspar pozorované v rámci studií DFCI 11-001 a AALL07P4 s četností výskytu > 5 % zahrnovaly: zvýšenou alaninaminotransferázu, zvýšenou aspartátaminotransferázu, zvýšený sérový bilirubin, febrilní neutropenii, hyperglykémii, zvýšenou lipázu a pankreatitidu.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky a jejich četnosti jsou uvedeny v tabulce 1. Četnosti jsou definovány podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při terapii přípravkem Oncaspar**

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: Febrilní neutropenie Časté: Anemie, koagulopatie Není známo: Selhání kostní dřeně
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: Pankreatitida, průjem, bolest břicha, nevolnost Časté: Zvracení, stomatitida, ascites Vzácné: Nekrotizující pankreatitida, hemoragická pankreatitida Není známo: Pseudocysta pankreatu, parotitida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo: Pyrexie
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Hepatotoxicity, hepatální steatóza Vzácné: Jaterní nekróza, ikterus, cholestáza, selhání jater
Poruchy imunitního systému	Velmi časté: Přecitlivělost, kopřivka, anafylaktická reakce Není známo: Anafylaktický šok
Infekce a infestace	Časté: Infekce, sepse

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Vyšetření	Velmi časté: Snížení tělesné hmotnosti, hypoalbuminemie, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, hypertriacylglycerolemie, snížený plazmatický fibrinogen, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, zvýšený sérový bilirubin Časté: Prodloužený protrombinový čas, zvýšený INR, hypokalemie, zvýšený cholesterol v krvi, hypofibrinogenemie, zvýšená gamaglutamyltransferáza Není známo: Zvýšená močovina v krvi, protilátky proti pegaspargáze, snížený počet neutrofilů, snížený počet trombocytů, hyperamonemie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie Časté: Hyperlipidemie, hypercholesterolémií Není známo: Diabetická ketoacidóza, hypoglykemie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: Bolest v končetinách
Poruchy nervového systému	Časté: Záchvat, periferní motorická neuropatie, synkopa Vzácné: Reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie Není známo: Somnolence, tremor*
Psychiatrické poruchy	Není známo: Stav zmatenosti
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo: Akutní renální selhání*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Hypoxie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté: Vyrážka Není známo: Toxická epidermální nekrolýza*
Cévní poruchy	Velmi časté: Embolie** Časté: Trombóza*** Není známo: Cévní mozková příhoda, hemoragie, trombóza sinus sagittalis superior

\*Nežádoucí účinky pozorované u jiných asparagináz ze stejné třídy

\*\*V rámci studie DFCI 11-001 byly pozorovány případy plicní embolie, žilní trombózy, žilní trombózy končetiny a povrchové tromboflebidity

\*\*\*Legenda: trombóza CNS

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Při léčbě asparaginázou byly pozorovány následující nežádoucí účinky. Ačkoli nebyly výslovně spojeny s léčbou pegaspargázou, mohou nastat i při léčbě přípravkem Oncaspar:

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Přípravek Oncaspar může způsobit lehkou až středně těžkou myelosupresi a mohou být postiženy všechny tři linie krvinek.

Přibližně polovina všech závažných krvácení a trombóz postihuje mozkové cévy a může vést např. k cévní mozkové příhodě, epileptickému záchvatu, bolesti hlavy nebo ztrátě vědomí.

#### *Poruchy nervového systému*

Přípravek Oncaspar může způsobit dysfunkce centrálního nervového systému, které se projevují jako konvulze a méně často jako stav zmatenosti a somnolence (mírně narušené vědomí).

Ve vzácných případech může dojít k reverzibilnímu syndromu okcipitální leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS).

Ve velmi vzácných případech byl popsán lehký tremor prstů.

#### *Gastrointestinální poruchy*

U přibližně poloviny pacientů se rozvinou lehké až středně těžké gastrointestinální reakce, jako je ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, břišní křeče, průjem a snížení tělesné hmotnosti.



Často se může vyskytnout akutní pankreatitida. Vyskytla se ojedinělá hlášení vzniku pseudocyst (až čtyři měsíce po poslední léčbě).

Vzácně se vyskytuje hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida. Při léčbě asparaginázou byl popsán jeden případ pankreatitidy se souběžnou akutní parotitidou. V ojedinělých případech byla hlášena hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida vedoucí k úmrtí.

Během terapie přípravkem Oncaspar a rovněž po jejím ukončení se může zvýšit hladina sérové amylázy.

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Během léčby režimy obsahujícími asparaginázu se může ve vzácných případech rozvinout akutní renální selhání.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Na kůži se mohou projevovat alergické reakce. Ve spojení s asparaginázou byl popsán jeden případ toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom).

#### *Endokrinní poruchy*

Často jsou pozorovány změny endokrinní funkce pankreatu, které se převážně manifestují ve formě abnormálního metabolismu glukózy. Byla popsána jak diabetická ketoacidóza, tak hyperosmolární hyperglykemie, které obvykle reagují na podání inzulínu.

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Byla pozorována změna hladiny sérových lipidů a změny v hodnotách sérových lipidů. Ve většině případů jsou bez klinických příznaků a jsou velmi časté.

Pravidelně se objevuje zvýšení močoviny v séru, které je nezávislé na dávce a téměř vždy je známkou prerenální metabolické nerovnováhy.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Po injekci se může objevit pyrexie, která obvykle spontánně odezní.

#### *Poruchy imunitního systému*

Byly detekovány specifické protilátky proti pegaspargáze, které byly méně často spojeny s reakcemi přecitlivělosti. Rovněž byly zaznamenány neutralizační protilátky snižující klinickou účinnost.

Při léčbě přípravkem Oncaspar se můžou objevit reakce hypersenzitivity, včetně život ohrožující anafylaxe, angioedému, otoku rtů, otoku oka, erytému, sníženého krevního tlaku, bronchospasmu, dyspnoe, pruritu a vyrážky (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Změny jaterních parametrů jsou časté. Často je pozorováno zvýšení sérových transamináz a sérového bilirubinu nezávislé na dávce.

Velmi často lze pozorovat hepatální steatózu. Vyskytla se vzácná hlášení cholestázy, ikteru, nekrózy jaterních buněk a selhání jater vedoucí k úmrtí.

Narušená syntéza proteinů může vést k úbytku sérových proteinů. U většiny pacientů během léčby dochází ke snížení hladiny sérového albuminu nezávislému na dávce.

Typ nežádoucích účinků přípravku Oncaspar je podobný nežádoucím účinkům nativní nepegylované asparaginázy (např. nativní asparagináza z *E. coli*).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

## 4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného předávkování přípravkem Oncaspar. Po předávkování byly pozorovány zvýšené jaterní enzymy, vyrážka a hyperbilirubinemie. Neexistuje žádná specifická farmakologická léčba pro předávkování. V případě předávkování se musí pacienti pečlivě sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a náležitě ošetřit symptomatickou a podpůrnou léčbou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX24

#### Mechanismus účinku

Mechanismem účinku asparaginázy je enzymatické štěpení aminokyseliny asparaginu na kyselinu asparagovou a amoniak. Deplece asparaginu z krve vede k inhibici syntézy proteinů, syntézy DNA a syntézy RNA, zejména v leukemických blastech, které nejsou schopny syntetizovat asparagin, a podléhají tak apoptóze.

Naproti tomu normální buňky jsou schopny syntetizovat asparagin a jsou méně postiženy jeho rychlou deplecí během léčby enzymem asparaginázou. Pegylace nemění enzymatické vlastnosti asparaginázy, avšak ovlivňuje její farmakokinetiku a imunogenitu.

#### Farmakodynamické účinky

Antileukemický účinek asparaginázy souvisí s trvalou deplecí asparaginu v krvi a mozkomíšním moku (CSF). Farmakodynamický (PD) účinek přípravku Oncaspar byl vyhodnocen po intramuskulárním (studie CCG-1962) a intravenózním (AALL07P4) podání.

V rámci studie CCG-1962 byl hodnocen farmakodynamický účinek přípravku Oncaspar prostřednictvím sériových měření hladiny asparaginu v séru (n=57) a mozkomíšním moku (n=50) u pediatrických pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním ALL se standardním rizikem, kterým byly podány tři intramuskulární dávky přípravku Oncaspar (2500 U/m<sup>2</sup> BSA), jedna během fáze indukce a dvě během fáze pozdní intenzifikace léčby. Do 4. dne od podání první indukční dávky bylo pozorováno snížení koncentrace asparaginu v séru a dosáhlo zjevné minimální hodnoty do 10. dne po podání dávky. Koncentrace asparaginu v séru přibližně 1 μM se udržely přibližně po dobu 3 týdnů. Koncentrace asparaginu klesla na < 3 μM, přičemž aktivita asparaginázy byla > 0,1 U/ml. Koncentrace asparaginu v mozkomíšním moku dosahující před léčbou hodnoty 2,3 μM klesla v 7. den léčby v rámci indukce na 1,1 μM a 28. den léčby na 0,6 μM (viz část Klinická účinnost a bezpečnost).

V rámci studie AALL07P4 byl hodnocen farmakodynamický účinek přípravku Oncaspar u 47 hodnotitelných subjektů s B-prekurzorovou ALL s vysokým rizikem, kterým byly podány intravenózní dávky přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA v průběhu fáze indukce a konsolidace. Došlo k depleci koncentrací L-asparaginu v plazmě pod limit kvantifikace testu během 24 hodin od indukční a první konsolidační dávky přípravku Oncaspar a deplece se udržela přibližně po dobu dvou týdnů. Koncentrace asparaginu v CSF se do 4. dne od indukční dávky snížily a do 18. dne od podání dávky zůstaly převážně nezjistitelné.

Na základě výsledků těchto dvou studií dávka 2500 U/m<sup>2</sup> BSA přípravku Oncaspar aplikovaná intramuskulárně (CCG-1962) a intravenózně (AALL07P4) zajišťuje udržování deplece L-asparaginu po dobu přibližně dvou týdnů od podání dávky.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Oncaspar byly hodnoceny na základě tří klinických studií, ve kterých byl přípravek Oncaspar injekční/infuzní roztok použit při léčbě první linie ALL: studie CCG-1962 u pacientů s ALL se standardním rizikem; studie AALL07P4 u pacientů s ALL s vysokým rizikem; studie DFCI 11-001, do které byli zařazeni pacienti s ALL se standardním i vysokým rizikem.

Účinnost přípravku Oncaspar při ALL u pacientů s relabujícím/refrakterním hematologickým onemocněním a diagnózou ALL s předchozí klinickou alergickou reakcí na nativní asparaginázu z *E. coli* v anamnéze byla založena na sloučených údajích od 94 pacientů z šesti otevřených studií [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 a ASP-001C/003C].

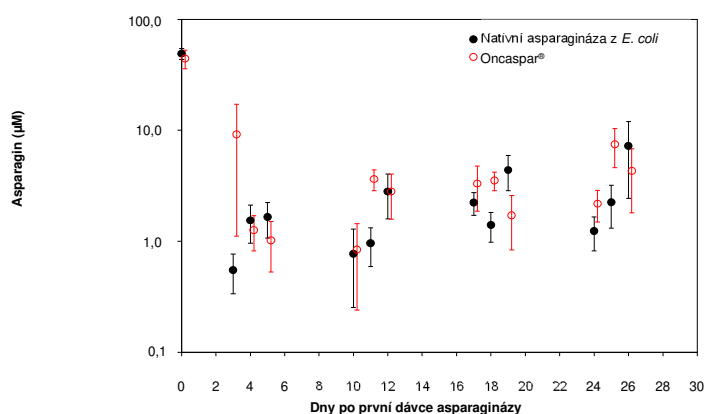
#### První linie (pacienti s ALL bez přecitlivělosti na nativní asparaginázu z *E. coli*)

Bezpečnost a účinnost přípravku Oncaspar byla hodnocena v otevřené, multicentrické, randomizované, aktivně kontrolované studii (studie CCG-1962). V této studii bylo 118 pediatrických pacientů ve věku 1 až 9 let s dosud neléčenou ALL se standardním rizikem randomizováno v poměru 1 : 1 do skupiny s přípravkem Oncaspar nebo s nativní asparaginázou z *E. coli* jako součást kombinované terapie. Přípravek Oncaspar byl podáván intramuskulárně v dávce 2500 jednotek/m<sup>2</sup> BSA 3. den 4týdenní indukční fáze a 3. den každé ze dvou 8týdenních fází pozdní intenzifikace (delayed intensification, DI). Nativní asparagináza z *E. coli* byla podávána intramuskulárně v dávce 6000 jednotek/m<sup>2</sup> BSA třikrát týdně, celkem 9 dávek během indukce a celkem 6 dávek během každé fáze pozdní intenzifikace.

Primární stanovení účinnosti bylo založeno na prokázání podobné deplece asparaginu (velikost a trvání) ve skupině s přípravkem Oncaspar a ve skupině s nativní asparaginázou z *E. coli*. Cílem stanoveným v protokolu bylo dosažení deplece asparaginu na sérovou koncentraci  $\leq 1 \mu\text{M}$ . Procento pacientů s tímto stupněm deplece byl ve 2 skupinách studie podobný během všech 3 fází léčby v časových bodech stanovených v protokolu.

Ve všech fázích léčby se sérové koncentrace asparaginu snížily během 4 dnů od první dávky asparaginázy v léčebné fázi a zůstaly nízké po dobu přibližně 3 týdnů ve skupině s přípravkem Oncaspar i ve skupině s nativní asparaginázou *E. coli*. Na obrázku 1 jsou znázorněny sérové koncentrace asparaginu během indukční fáze. Vzorce deplece sérového asparaginu ve 2 fázích pozdní intenzifikace jsou podobné jako vzorec deplece sérového asparaginu v indukční fázi.

**Obrázek 1: Průměrná koncentrace ( $\pm$  standardní chyba) sérového asparaginu během indukční fáze studie CCG-1962**



Poznámka: Přípravek Oncaspar (2500 jednotek/m<sup>2</sup> BSA intramuskulárně) byl podáván 3. den 4týdenní indukční fáze. Nativní asparagináza *E. coli* (6000 jednotek/m<sup>2</sup> BSA intramuskulárně) byla podávána 3krát týdně, celkem 9 dávek, během indukce.

Koncentrace asparaginu v CSF byly stanoveny u 50 pacientů během indukční fáze. Asparagin v CSF se snížil z průměrné koncentrace před léčbou 3,1  $\mu\text{M}$  na 1,7  $\mu\text{M}$  4.  $\pm$  1 den a na 1,5  $\mu\text{M}$  25.  $\pm$  1 den po podání přípravku Oncaspar. Tato zjištění byla podobná nálezům pozorovaným ve skupině s léčbou nativní asparaginázou *E. coli*.

V tabulce 2 jsou uvedeny míry přežití bez příhody (event-free survival, EFS) ve skupině s přípravkem Oncaspar a ve skupině s nativní asparaginázou z *E. coli*. Studie CCG-1962 nebyla navržena k hodnocení rozdílů v míře EFS.

**Tabulka 2: Míra přežití bez příhody 3., 5. a 7. rok (studie CCG-1962)**

	Oncaspar	nativní asparagináza z <i>E. coli</i>
míra EFS v 3. roce % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
míra EFS v 5. roce % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
míra EFS v 7. roce % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve studii CCG-1962 byly infekce, včetně dvou život ohrožujících infekcí (1 pacient v každé skupině). Celkově byly incidence a typ nežádoucích účinků stupně 3 a 4 podobné mezi dvěma léčebnými skupinami. Dva pacienti ve skupině s přípravkem Oncaspar měli alergické reakce během pozdní intenzifikace (DI) DI #1 (alergická reakce stupně 1 a kopřivka stupně 3).

U nově diagnostikovaných pacientů ve věku od 1 do < 31 let s B-prekurzorovou ALL s vysokým rizikem byla provedena pilotní studie (studie AALL07P4). Jednalo se o otevřenou kontrolovanou randomizovanou studii porovnávající hodnocený přípravek obsahující pegylovanou asparaginázu s přípravkem Oncaspar jako součástí chemoterapie několika látkami v léčbě ALL první linie. Kritéria počtu leukocytů byla: a) věk 1–10 let: leukocyty  $\geq$  50000/ $\mu\text{l}$ ; b) věk 10–30 let: jakýkoli počet leukocytů; c) předchozí léčba steroidy: jakýkoli počet leukocytů. Pacientům nebyla povolena předchozí cytotoxická chemoterapie s výjimkou steroidů a intratekálně podávaného cytarabinu. Do této studie bylo zařazeno celkem 166 pacientů; 54 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené 2500 jednotek/ $\text{m}^2$  BSA přípravku Oncaspar a 111 pacientů bylo randomizováno do skupiny s hodnoceným přípravkem obsahujícím pegylovanou asparaginázu. Přípravek Oncaspar se podával intravenózně v dávce 2500 jednotek/ $\text{m}^2$  BSA během fáze indukce, konsolidace, pozdní intenzifikace a dočasné udržovací léčby pacientům s ALL s vysokým rizikem léčeným rozšířenou terapií Berlin-Frankfurt-Münster. Procentní podíl pacientů ve skupině léčené přípravkem Oncaspar s negativním stavem hodnotitelné minimální zbytkové nemoci (MRD) (< 0,1 % leukemických buněk v kostní dřeni) ve 29. den indukce činil 80 % (40/50). V 4. roce činila míra EFS a celkového přežití (overall survival, OS) v léčebné skupině s přípravkem Oncaspar 81,8 % [95 % CI 62,9–91,7 %] a 90,4 % [95 % CI 78,5–95,9 %]. Celkově činila ve skupině léčené přípravkem Oncaspar četnost případů přecitlivělosti všech stupňů 5,8 %, anafylaktických reakcí 19,2 % a pankreatitidy 7,7 %. Četnost febrilní neutropenie stupně 3 nebo vyššího byla 15,4 %.

Studie DFCI 11-001 prováděná organizací Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) je probíhající aktivně kontrolovaná randomizovaná multicentrická studie intravenózně podávaného hodnoceného přípravku na bázi pegylované asparaginázy v porovnání s přípravkem Oncaspar u dětí a dospívajících ve věku 1 až < 22 let s nově diagnostikovanou ALL léčených backbone terapií konsorcia DFCI ALL. Bylo randomizováno celkem 239 pacientů, z nichž 237 bylo léčeno hodnoceným přípravkem (146 mužů a 91 žen), přičemž 119 pacientů (115 s diagnózou ALL) bylo léčeno přípravkem Oncaspar 2500 U/ $\text{m}^2$ . Léčba byla uskutečňována v průběhu indukce (den 7) a poté každé 2 týdny celkem po dobu 30 týdnů poindukční léčby. Randomizace pacientů byla stratifikována na základě rizikových skupin (normální/vysoké/velmi vysoké riziko), včetně B- i T-lymfocytární ALL. Procentní podíl pacientů ve skupině léčené přípravkem Oncaspar s hodnotitelnou dolní indukční hladinou MRD (< 0,001 zjištěných buněk) v den 32 byl 87,9 % (80/91). Jednoletá míra EFS v rámci této studie byla 98,0 [95% CI 92,3; 99,5]; jednoletá míra OS byla 100 [95% CI 100, 100].

### Pacienti s ALL hypersenzitivní na nativní asparaginázu z *E. coli*

Šest otevřených studií hodnotilo přípravek Oncaspar u relabujících/refrakterních hematologických onemocnění. V těchto studiích bylo celkem 94 pacientů s diagnózou ALL s předchozí klinickou alergickou reakcí na nativní asparaginázu z *E. coli* v anamnéze vystaveno přípravku Oncaspar. Jednomu pacientovi byly podány intravenózně dávky 250 a 500 jednotek/m<sup>2</sup> BSA přípravku Oncaspar. Ostatní pacienti byli léčeni dávkami 2000 nebo 2500 U/m<sup>2</sup> BSA podávanými intramuskulárně nebo intravenózně. Pacientům byl přípravek Oncaspar podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií několika látkami. Celkově byla v pěti analyzovaných studiích na základě výsledků u 65 pacientů s ALL vystavených přípravku Oncaspar a s použitím nejvyšší terapeutické odpovědi během celé studie pozorována úplná remise u 30 pacientů (46 %), částečná remise u 7 pacientů (11 %) a hematologické zlepšení u 1 pacienta (2 %). Ve druhé studii, s 29 hypersenzitivními pacienty s ALL vystavenými přípravku Oncaspar, byla u 11 pacientů hodnocena odpověď během indukce. 3 (27 %) z těchto pacientů dosáhli úplné remise, 1 (9 %) pacient měl částečnou remisi, 1 (9 %) pacient měl hematologické zlepšení a u 2 (18 %) pacientů došlo k terapeutické účinnosti. Terapeutická účinnost byla definována jako klinické zlepšení, které nesplňovalo kritéria pro ostatní prospěšné výsledky. Během udržovací fáze bylo hodnoceno 19 pacientů, přičemž 17 (89 %) pacientů dosáhlo úplné remise a 1 (5 %) pacient terapeutické účinnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Stanovení farmakokinetických vlastností přípravku Oncaspar bylo založeno na měření aktivity asparaginázy pomocí enzymatického stanovení po intramuskulárním (CCG-1962) a intravenózním (AALL07P4, DFCI 11-001) podání.

V rámci studie CCG-1962 dosahovala střední aktivita asparaginázy 5. den po injekci vrcholové hodnoty 1 U/ml. Střední poločas po absorpci z místa injekce dosahoval 1,7 dne a poločas eliminace byl 5,5 dne. Distribuční objem v ustáleném stavu a clearance byly odhadnuty na úrovni 1,86 l/m<sup>2</sup> resp. 0,169 l/m<sup>2</sup> za den.

V rámci studie AALL07P4 byly vypočteny farmakokinetické parametry po jedné intravenózní dávce 2500 U/m<sup>2</sup> během indukce pomocí nekompartmentální farmakokinetické analýzy ze sekvenčních vzorků plazmy a jsou popsány v tabulce 3 (viz bod 5.1). C<sub>max</sub> a AUC přípravku Oncaspar se pohybovaly níže u mužů, subjektů s vyšším indexem BMI a subjektů > 10 let věku. Během indukce po jedné intravenózní dávce přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> byla zachována aktivita asparaginázy ≥ 0,1 U/ml po dobu až 18 dnů po podání dávky u 95,3 % subjektů.

**Tabulka 3: Farmakokinetické parametry po jedné intravenózní dávce přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA během indukce (n=47; studie AALL07P4)**

Farmakokinetické parametry	Aritmetický průměr (SD)
C <sub>max</sub> (mU/ml)*	1638 (459,1)
T <sub>max</sub> (hod)*	1,25 (1,08; 5,33) <sup>†</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (mU·den/ml)*	14810 (3555)
AUC <sub>0-∞</sub> (mU·den/ml) <sup>‡</sup>	16570 (4810)
t <sub>1/2</sub> (den) <sup>‡</sup>	5,33 (2,33)
CL (l/den) <sup>‡</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>‡</sup>	1,95 (1,13)

\* n=47 hodnotitelných subjektů.

<sup>†</sup> Medián (10., 90. percentil).

<sup>‡</sup> n=46 hodnotitelných subjektů.

V rámci studie DFCI 11-001 bylo provedeno hodnocení aktivity asparaginázy po jedné intravenózní dávce přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA během indukce a každé dva týdny v průběhu poindukční fáze (viz bod 5.1). Během indukce se aktivita asparaginázy v plazmě ≥ 0,1 U/ml udržela u 93,5 % subjektů 18 dní po podání. V průběhu poindukční fáze se nejnižší úroveň aktivity asparaginázy nad 0,4 U/ml udržela u 100 % subjektů od týdne 7 až do týdne 25. Tyto výsledky ukazují, že je-li

přípravek Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA podáván jako jediný a v opakovaných dávkách každé dva týdny, klinicky relevantní aktivita asparaginázy se udrží po celou dobu intervalu dávkování (tj. dva týdny).

Pacientům s nově diagnostikovanou ALL byla podána jedna intramuskulární injekce přípravku Oncaspar (2500 U/m<sup>2</sup> BSA) nebo nativní asparaginázy z *E. coli* (25000 U/m<sup>2</sup> BSA) nebo z *Erwinia* (25000 U/m<sup>2</sup> BSA). Plazmatický eliminační poločas přípravku Oncaspar byl statisticky významně delší (5,7 dnů) než plazmatické eliminační poločasy nativních asparagináz z *E. coli* (1,3 dny) a *Erwinia* (0,65 dnů). Okamžitá buněčná smrt leukemických buněk *in vivo* měřená pomocí fluorescence rhodaminu byla u všech tří přípravků s asparaginázou stejná.

Pacienti s ALL s několika relapsy byli léčeni buď přípravkem Oncaspar nebo nativní asparaginázou z *E. coli* v rámci indukční terapie. Přípravek Oncaspar byl podáván intramuskulárně v dávce 2500 U/m<sup>2</sup> BSA 1. a 15. den indukce. Průměrný plazmatický poločas přípravku Oncaspar byl 8 dnů u nehypersenzitivních pacientů (AUC 10,35 U/ml/den) a 2,7 dnů u hypersenzitivních pacientů (AUC 3,52 U/ml/den).

#### Zvláštní populace

Kontrolované studie nebyly navrženy k formálnímu hodnocení farmakokinetiky přípravku Oncaspar ve zvláštních populacích. Farmakokinetické hodnocení populace přípravku Oncaspar založené na datech získaných ze studií AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.), a CCG-1962 (i.m.) určilo, že clearance (lineární a saturovatelná) se zvýšila přibližně proporcionálně k BSA a objem distribuce se zvýšil o něco více proporcionálně k BSA. V rámci této analýzy nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly farmakokinetických vlastností mezi subjekty mužského a ženského pohlaví.

Dopad renálního a hepatického postižení na farmakokinetiku přípravku Oncaspar nebyl hodnocen. Vzhledem k tomu, že pegaspargáza je protein o vysoké molekulární hmotnosti, nevylučuje se ledvinami a u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá žádná změna farmakokinetiky přípravku Oncaspar.

Protože proteolytické enzymy zodpovědné za metabolismus přípravku Oncaspar jsou ve tkáních všudypřítomné, není přesná úloha jater známa: předpokládá se však, že jakékoli snížení jaterní funkce nebude při používání přípravku Oncaspar představovat klinicky významné problémy.

Údaje u starších pacientů nejsou k dispozici.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Akutní toxicita

Pouze velmi vysoké dávky pegaspargázy podané myším intraperitoneálně jako jediná dávka (25000–100000 U/kg tělesné hmotnosti) způsobily úmrtí 14 % všech ošetřených myší. Při stejném dávkování byla pozorována mírná hepatotoxicita. Nežádoucí účinky zahrnovaly úbytek tělesné hmotnosti, piloerecti a sníženou aktivitu. Snížená hmotnost sleziny může být známkou potenciálních imunosupresivních účinků léčby.

Pegaspargáza byla dobře snášena potkany i psy, když jim byla podána intravenózně v jediné dávce až 500 U/kg tělesné hmotnosti.

#### Toxicita po opakovaném podávání

4týdenní studie na potkanech léčených dávkami pegaspargázy 400 U/kg/den intraperitoneálně vedla k poklesu příjmu potravy a tělesné hmotnosti v porovnání s kontrolní skupinou.

3měsíční studie u myší s pegaspargázou v dávkách až 500 U/kg podávaných intraperitoneálně nebo intramuskulárně vedla k mírným hepatocelulárním změnám pouze u nejvyšší intraperitoneální dávky.

U psů léčených pegaspargázou v dávce 1200 U/kg týdně po dobu 2 týdnů bylo pozorováno dočasné potlačení přírůstku tělesné hmotnosti a dočasné snížení celkového počtu leukocytů. U jednoho ze čtyř psů se rovněž vyskytla zvýšená aktivita sérové glutamát-pyruváttransaminázy.

### Imunogenita

Ve 12týdenní studii na myších, kterým byla pegaspargáza podávána týdně v dávce 10,5 U/myš intramuskulárně nebo intraperitoneálně, nebyla detekována žádná imunogenní odpověď.

### Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity s pegaspargázou.

Studie embryotoxicity s asparaginázou podaly důkaz o teratogenním potenciálu u potkanů léčených od 6. do 15. dne březosti, přičemž hodnota dávky bez pozorovaného účinku (No Observed Effect Level, NOEL) pro teratogenní účinky činila 300 U/kg intravenózně. U králíků vedly dávky 50 až 100 U/kg podané intravenózně 8. a 9. den březosti k životaschopným plodům s vrozenými malformacemi: nebyla stanovena žádná hodnota NOEL. Při dávkách v terapeutickém rozmezí byly pozorovány mnohačetné malformace a embryoletální účinky. Zkoumání účinku na fertilitu a perinatální a postnatální vývoj nebylo provedeno.

### Kancerogenita, mutagenita, fertilita

Dlouhodobý výzkum kancerogenity ani studie účinku na fertilitu u zvířat nebyly s pegaspargázou provedeny.

Pegaspargáza nebyla mutagenní v Amesově testu používajícím kmeny *Salmonella typhimurium*.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

8 měsíců.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 48 hodin při 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).  
Chraňte před mrazem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

5 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryžovou) a uzávěrem (hliníkovým) s odtrhávacím víčkem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek může při kontaktu způsobit podráždění. Proto se musí s roztokem zacházet a podávat jej se zvláštní opatrností. Musí se zabránit inhalaci par a kontaktu s kůží a sliznicemi, zejména očí. V případě kontaktu vymývejte hojným množstvím vody po dobu alespoň 15 minut.

Roztok lze před podáním intravenózní injekce naředit 5% roztokem glukózy nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci (viz bod 4.2).

Nepoužívejte, pokud je roztok zakalený nebo se vytvořila sraženina.  
Neprotřepávejte.

Přípravek Oncaspar je určen pouze pro jednorázové podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1070/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

04/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oncaspar 750 U/ml prášek pro injekční/infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje pegaspargasum\* 3750 jednotek (U)\*\*.  
Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku pegaspargasum 750 U (750 U/ml).

\* Léčivou látkou je kovalentní konjugát asparaginázy získané z *Escherichia coli* s monomethyletherem makrogolu

\*\* Jedna jednotka je definovaná jako množství enzymu potřebné k uvolnění 1  $\mu$ mol amoniaku za minutu při pH 7,3 a 37 °C

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nesmí srovnávat s jinými pegylovanými nebo nepegylovanými proteiny stejné terapeutické skupiny. Další informace viz bod 5.1.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.  
Bílý až téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Oncaspar je indikován jako složka cytostatické kombinované terapie při akutní lymfoblastické leukemii (ALL) u pediatrických pacientů od narození do věku 18 let a u dospělých pacientů.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Oncaspar mají předepisovat a podávat lékaři a/nebo zdravotničtí pracovníci se zkušenostmi s používáním cytostatik. Má se podávat výhradně v nemocničním prostředí, kde je k dispozici náležité resuscitační vybavení. Pacienty je nutné důsledně sledovat a pečlivě hlídat výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků během období podávání přípravku (viz bod 4.4).

#### Dávkování

Přípravek Oncaspar se obvykle podává jako součást kombinovaných chemoterapeutických protokolů s dalšími cytostatiky (viz také bod 4.5).

#### Pediatrickí pacienti a dospělí ve věku $\leq 21$ let

Doporučená dávka u pacientů s plochou povrchu těla (BSA)  $\geq 0,6$  m<sup>2</sup> a kteří jsou ve věku  $\leq 21$  let je 2500 U pegaspargázy (odpovídá 3,3 ml přípravku Oncaspar) / m<sup>2</sup> plochy povrchu těla jednou za 14 dní.

Děti s plochou povrchu těla  $< 0,6$  m<sup>2</sup> mají dostávat 82,5 U pegaspargázy (odpovídá 0,1 ml přípravku Oncaspar) / kg tělesné hmotnosti jednou za 14 dní.

### Dospělí ve věku > 21 let

Není-li předepsáno jinak, je doporučené dávkování u dospělých ve věku > 21 let 2000 U pegaspargázy (odpovídá 2,67 ml přípravku Oncaspar) / m<sup>2</sup> plochy povrchu těla jednou za 14 dní.

Léčbu lze sledovat na základě údolní aktivity asparaginázy v séru naměřené před dalším podáním pegaspargázy. Pokud aktivita asparaginázy nedosáhne cílových hodnot, je možné uvažovat o převedení pacienta na jiný přípravek s asparaginázou (viz bod 4.4).

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že pegaspargáza je protein o vysoké molekulární hmotnosti, nevyklučuje se ledvinami a u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba žádná úprava dávky.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není třeba žádná úprava dávky.

#### *Starší pacienti*

Údaje u pacientů starších 65 let jsou omezené.

### Způsob podání

Oncaspar lze podávat intramuskulární (i.m.) injekcí nebo intravenózní (i.v.) infuzí.

U menších objemů je upřednostňovaná cesta podání intramuskulární. Když se přípravek Oncaspar podává intramuskulární injekcí, nemá objem injikovaný do jednoho místa přesáhnout 2 ml u dětí a dospívajících a 3 ml u dospělých. Podává-li se větší objem, má se dávka rozdělit a podat do několika injekčních míst.

Intravenózní infuze přípravku Oncaspar se obvykle podává po dobu 1 až 2 hodin ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo roztoku 5% glukózy.

Naředěný roztok lze podávat společně s již probíhající infuzí buď chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml, nebo 5% glukózy. Během podávání přípravku Oncaspar nepodávejte stejnou intravenózní linkou žádné jiné léčivé přípravky.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těžká porucha funkce jater (bilirubin > 3násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 10násobek ULN).

Závažná trombóza při předchozí terapii asparaginázou v anamnéze.

Pankreatitida v anamnéze, včetně pankreatitidy související s předchozí terapií L-asparaginázou (viz bod 4.4).

Závažné hemoragické příhody při předchozí terapii asparaginázou v anamnéze (viz bod 4.4).

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### Protilátky proti asparagináze

Nízké hladiny aktivity asparaginázy mohou být spojeny s protilátkami proti asparagináze vzhledem k potenciálnímu neutralizačnímu působení těchto protilátek. V takových případech je třeba zvážit převedení pacienta na jiný přípravek s asparaginázou.

Je možné provádět měření hladiny aktivity asparaginázy v séru nebo plazmě, aby se vyloučilo urychlené snížení aktivity asparaginázy.

### Hypersenzitivita

Během terapie se mohou objevit hypersenzitivní reakce na pegaspargázu, včetně život ohrožující anafylaxe. To se týká i pacientů se známou hypersenzitivitou na formy asparaginázy derivované z bakterie *E. coli*. Další hypersenzitivní reakce mohou zahrnovat angioedém, otok rtů, otok oka, erytém, snížený krevní tlak, bronchospasmus, dyspnoe, pruritus a vyrážku (viz body 4.3 a 4.8).

V rámci rutinního bezpečnostního opatření se má pacient monitorovat po dobu jedné hodiny po podání; musí být k dispozici resuscitační vybavení a další vhodné prostředky k léčbě anafylaxe (epinefrin, kyslík, intravenózní steroidy atd.). U pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi se musí podávání přípravku Oncaspar ukončit (viz body 4.3 a 4.8). V závislosti na závažnosti příznaků je jako protiopatření indikováno podání antihistaminik, kortikosteroidů a vazopresorů.

### Účinky na funkci pankreatu

U pacientů dostávajících přípravek Oncaspar byly hlášeny případy výskytu pankreatitidy včetně hemoragické nebo nekrotizující pankreatitidy s fatálními následky (viz bod 4.8).

Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích pankreatitidy, které mohou být bez odpovídající léčby fatální.

V případě podezření na pankreatitidu je nutné podávání přípravku Oncaspar ukončit. Je-li pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Oncaspar znovu zahajovat.

Je nutné pravidelně sledovat hladiny sérové amylázy a/nebo lipázy pro zjištění časných známek zánětu pankreatu. Protože se při souběžném podávání přípravku Oncaspar a prednizonu může objevit porucha glukózové tolerance, je nutné sledovat hladinu glukózy v krvi.

### Koagulopatie

U pacientů léčených pegaspargázou se mohou vyskytnout závažné trombotické příhody, včetně trombózy sinus sagittalis (viz bod 4.8). U pacientů se závažnými trombotickými příhodami se má podávání přípravku Oncaspar ukončit.

U pacientů léčených pegaspargázou se může vyskytnout zvýšený protrombinový čas (PT), zvýšený parciální tromboplastinový čas (PTT) a hypofibrinogenemie. Na začátku léčby, pravidelně během ní a po ní se mají monitorovat koagulační parametry, zejména pokud se současně používají další léčivé přípravky s antikoagulačními účinky, jako je kyselina acetylsalicylová a nesteroidní protizánětlivé přípravky (viz bod 4.5) nebo jsou souběžně podávána chemoterapeutika včetně metotrexátu, daunorubicinu a/nebo kortikosteroidů. Pokud je přítomen výrazný pokles fibrinogenu nebo deficit antitrombinu III (ATIII), zvažte vhodnou substituční léčbu.

### Účinky na játra

Kombinovaná terapie s přípravkem Oncaspar a hepatotoxickými přípravky může vést k závažné jaterní toxicitě.

Pokud se přípravek Oncaspar podává v kombinaci s hepatotoxickými přípravky, je zapotřebí opatrnosti, zejména v přítomnosti již existující poruchy funkce jater. Pacienti musí být sledováni, zda u nich nedochází ke změnám parametrů jaterní funkce.

U pacientů pozitivních na filadelfský chromozom, u kterých je léčba inhibitory tyrozinkinázy (např. imatinib) kombinována s terapií L-asparaginázou, může hrozit zvýšené riziko hepatotoxicity. Tuto skutečnost je třeba zohlednit při zvažování použití přípravku Oncaspar u těchto pacientů.

Kvůli riziku hyperbilirubinemie se doporučuje sledovat hladiny bilirubinu na začátku léčby a před každou další dávkou.

#### Účinky na centrální nervový systém

Kombinovaná terapie přípravkem Oncaspar může vést k toxicitě vůči centrálnímu nervovému systému. Byly hlášeny případy encefalopatie (včetně syndromu posteriorní reverzibilní leukoencefalopatie) (viz bod 4.8).

Přípravek Oncaspar může způsobit výskyt projevů a příznaků v centrálním nervovém systému, jako je somnolence, zmatenost nebo křeče. Pacienti by měli být pozorně monitorováni kvůli možnému výskytu těchto příznaků, především pokud je přípravek Oncaspar užíván v kombinaci s neurotoxicými přípravky (například vinkristinem a metotrexátem; viz bod 4.5).

#### Myelosuprese

Pegaspargáza může způsobovat myelosupresi – buďto přímo, nebo nepřímo (změnou myelosupresivních účinků jiných přípravků, například metotrexátu nebo 6-merkaptopurinu). Proto používání přípravku Oncaspar může zvyšovat riziko infekcí.

Snížený počet cirkulujících lymfoblastů je často dosti výrazný a nezřídka je pozorován normální nebo příliš nízký počet leukocytů v prvních dnech po zahájení terapie. Tato situace může být spojena s výrazným vzestupem hladiny kyseliny močové v séru. Může se rozvinout urátová nefropatie. K monitorování terapeutického účinku se má pečlivě sledovat krevní obraz v periferní krvi a kostní dřeň pacienta.

#### Hyperamonemie

Asparagináza usnadňuje rychlou přeměnu asparaginu a glutaminu na kyselinu aspartovou a glutamovou s amoniakem jako sdíleným vedlejším produktem obou reakcí (viz bod 5.1). Intravenózní podávání asparaginázy proto může způsobovat rychlý nárůst hladiny amoniaku v séru po podání.

Příznaky hyperamonemie mají často přechodnou povahu a mohou zahrnovat: nauzeu, zvracení, bolest hlavy, závrať a vyrážku. V závažných případech se může vyvinout encefalopatie s poruchou funkce jater nebo bez ní, zejména u starších dospělých pacientů, která může být život ohrožující nebo fatální. Jsou-li přítomny příznaky hyperamonemie, je nutné důsledně sledovat hladinu amoniaku.

#### Antikoncepce

Během léčby a alespoň po dobu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Oncaspar se musí používat účinná neperorální antikoncepce. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit nepřímou interakci mezi perorální antikoncepcí a pegaspargázou, nepovažuje se užívání perorální antikoncepce za přijatelnou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

#### Obsah sodíku

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Pokles hladiny sérových proteinů způsobený pegaspargázou může zvýšit toxicitu jiných léčivých přípravků, které se vážou na proteiny.

Kromě toho může pegaspargáza prostřednictvím inhibice syntézy proteinů a buněčného dělení narušovat mechanismus účinku jiných látek, které ke svému účinku potřebují buněčné dělení, např. methotrexátu. Methotrexát a cytarabin mohou s přípravkem Oncaspar interagovat odlišně: jejich

předchozí podávání může synergicky zvýšit účinek pegaspargázy. Pokud jsou tyto látky podány následně, účinek pegaspargázy může být antagonisticky zeslaben.

Pegaspargáza může narušovat metabolismus a clearance dalších léčivých přípravků, na základě svého působení na syntézu proteinů a jaterní funkci a také kvůli svému kombinovanému použití společně s jinými chemoterapeutickými přípravky známými svojí interakcí s enzymy CYP.

Použití přípravku Oncaspar může vést ke kolísání koagulačních faktorů. To může podpořit tendenci ke krvácení a/nebo trombóze. Proto je zapotřebí opatrnosti, když se současně podávají antikoagulantia, jako je kumarin, heparin, dipyridamol, kyselina acetylsalicylová nebo nesteroidní protizánětlivé přípravky nebo jsou souběžně podávána chemoterapeutika včetně metotrexátu, daunorubicinu a/nebo kortikosteroidů.

Když se podávají současně glukokortikoidy (např. prednison) a pegaspargáza, mohou být změny v koagulačních parametrech (např. pokles fibrinogenu a deficit antitrombinu III, ATIII) výraznější.

Bezprostředně předcházející nebo souběžná léčba vinkristinem může zvýšit toxicitu pegaspargázy. Podání přípravku Oncaspar před vinkristinem může zvýšit neurotoxicitu vinkristinu. Proto se má vinkristin podat alespoň 12 hodin před podáním přípravku Oncaspar, aby se toxicita minimalizovala.

Nelze vyloučit nepřímou interakci mezi pegaspargázou a perorální antikoncepcí v důsledku hepatotoxicity pegaspargázy, která může narušit jaterní clearance perorální antikoncepce. Proto se souběžné používání přípravku Oncaspar s perorálními antikoncepčními prostředky nedoporučuje. Ženy ve fertilním věku mají používat jinou metodu než perorální antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).

Souběžná vakcinace živými vakcínami může zvyšovat riziko závažných infekcí, které lze přičíst imunosupresivnímu působení pegaspargázy, přítomnosti základního onemocnění a kombinované chemoterapii (viz bod 4.4). Vakcinace živými vakcínami se proto nemá provádět dříve než 3 měsíce po ukončení celé antileukemické léčby.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Během léčby a alespoň po dobu 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Oncaspar mají muži a ženy používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že nelze vyloučit nepřímou interakci mezi perorální antikoncepcí a pegaspargázou, nepovažuje se perorální antikoncepce v takové klinické situaci za dostatečně bezpečnou. Ženy ve fertilním věku mají používat jinou metodu než perorální antikoncepci (viz body 4.4 a 4.5).

##### Těhotenství

Údaje o podávání asparaginázy těhotným ženám jsou omezené a údaje o podávání přípravku Oncaspar těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukce na zvířatech s pegaspargázou, avšak studie na zvířatech s asparaginázou prokázaly teratogenitu (viz bod 5.3). Proto i vzhledem k farmakologickým vlastnostem lze přípravek Oncaspar v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu pegaspargázou.

##### Kojení

Není známo, zda se pegaspargáza vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k jejím farmakologickým vlastnostem nelze riziko pro novorozence/kojence vyloučit. Jako bezpečnostní opatření má být kojení během léčby přípravkem Oncaspar přerušeno a nemá se až do ukončení léčby přípravkem Oncaspar znovu zahajovat.

##### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající účinek pegaspargázy na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Oncaspar má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. U pacientů léčených přípravkem Oncaspar společně s dalšími chemoterapeutickými přípravky byly hlášeny následující nežádoucí účinky: somnolence, zmatenost, závratě, synkopa a záchvaty.

Pacientům se má doporučit, aby během léčby přípravkem Oncaspar neřídili, ani neobsluhovali stroje, pokud se u nich vyskytly tyto nebo jiné nežádoucí účinky, které by mohly zhoršit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.4).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě byly získány spojením nežádoucích účinků z klinických hodnocení a zkušeností po uvedení přípravku Oncaspar na trh u pacientů s ALL. Bezpečnostní profil je založen na randomizovaných, kontrolovaných, prospektivních, otevřených, multicentrických studiích používajících přípravek Oncaspar v dávce 2500 U/m<sup>2</sup> podávané intravenózně nebo jako komparativní léčivo (studie DFCI 11-001 a AALL07P4). Kromě toho byly také zváženy studie přípravku Oncaspar s intramuskulárním podáním (studie CCG-1962 a CCG-1991) pro stanovení bezpečnostního profilu (viz bod 5.1).

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku Oncaspar (pozorované alespoň ve 2 studiích s četností výskytu > 10 %) zahrnovaly: zvýšenou alaninaminotransferázu, zvýšenou aspartátaminotransferázu, zvýšený sérový bilirubin, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, hypertriacylglycerolemii, hyperglykémii a febrilní neutropenii.

Nejběžnější závažné nežádoucí účinky (3. nebo 4. stupně) na přípravek Oncaspar pozorované v rámci studií DFCI 11-001 a AALL07P4 s četností výskytu > 5 % zahrnovaly: zvýšenou alaninaminotransferázu, zvýšenou aspartátaminotransferázu, zvýšený sérový bilirubin, febrilní neutropenii, hyperglykémii, zvýšenou lipázu a pankreatitidu.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky a jejich četnosti jsou uvedeny v tabulce 1. Četnosti jsou definovány podle následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při terapii přípravkem Oncaspar**

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté: Febrilní neutropenie Časté: Anemie, koagulopatie Není známo: Selhání kostní dřeň
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: Pankreatitida, průjem, bolest břicha, nevolnost Časté: Zvracení, stomatitida, ascites Vzácné: Nekrotizující pankreatitida, hemoragická pankreatitida Není známo: Pseudocysta pankreatu, parotitida*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo: Pyrexie
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Hepatotoxicity, hepatální steatóza Vzácné: Jaterní nekróza, ikterus, cholestáza, selhání jater
Poruchy imunitního systému	Velmi časté: Přecitlivělost, kopřivka, anafylaktická reakce Není známo: Anafylaktický šok
Infekce a infestace	Časté: Infekce, sepse

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Vyšetření	Velmi časté: Snížení tělesné hmotnosti, hypoalbuminemie, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, hypertriacylglycerolemie, snížený plazmatický fibrinogen, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas, zvýšený sérový bilirubin Časté: Prodloužený protrombinový čas, zvýšený INR, hypokalemie, zvýšený cholesterol v krvi, hypofibrinogenemie, zvýšená gamaglutamyltransferáza Není známo: Zvýšená močovina v krvi, protilátky proti pegaspargáze, snížený počet neutrofilů, snížený počet trombocytů, hyperamonemie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté: Snížená chuť k jídlu, hyperglykemie Časté: Hyperlipidemie, hypercholesterolémií Není známo: Diabetická ketoacidóza, hypoglykemie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté: Bolest v končetinách
Poruchy nervového systému	Časté: Záchvat, periferní motorická neuropatie, synkopa Vzácné: Reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie Není známo: Somnolence, tremor*
Psychiatrické poruchy	Není známo: Stav zmatenosti
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo: Akutní renální selhání*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Hypoxie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté: Vyrážka Není známo: Toxická epidermální nekrolýza*
Cévní poruchy	Velmi časté: Embolie** Časté: Trombóza*** Není známo: Cévní mozková příhoda, hemoragie, trombóza sinus sagittalis superior

\*Nežádoucí účinky pozorované u jiných asparagináz ze stejné třídy

\*\*V rámci studie DFCI 11-001 byly pozorovány případy plicní embolie, žilní trombózy, žilní trombózy končetiny a povrchové tromboflebidity

\*\*\*Legenda: trombóza CNS

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Při léčbě asparaginázou byly pozorovány následující nežádoucí účinky. Ačkoli nebyly výslovně spojeny s léčbou pegaspargázou, mohou nastat i při léčbě přípravkem Oncaspar:

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Přípravek Oncaspar může způsobit lehkou až středně těžkou myelosupresi a mohou být postiženy všechny tři linie krvinek.

Přibližně polovina všech závažných krvácení a trombóz postihuje mozkové cévy a může vést např. k cévní mozkové příhodě, epileptickému záchvatu, bolesti hlavy nebo ztrátě vědomí.

#### *Poruchy nervového systému*

Přípravek Oncaspar může způsobit dysfunkce centrálního nervového systému, které se projevují jako konvulze a méně často jako stav zmatenosti a somnolence (mírně narušené vědomí).

Ve vzácných případech může dojít k reverzibilnímu syndromu okcipitální leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS).

Ve velmi vzácných případech byl popsán lehký tremor prstů.

#### *Gastrointestinální poruchy*

U přibližně poloviny pacientů se rozvinou lehké až středně těžké gastrointestinální reakce, jako je ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, břišní křeče, průjem a snížení tělesné hmotnosti.

Často se může vyskytnout akutní pankreatitida. Vyskytla se ojedinělá hlášení vzniku pseudocyst (až čtyři měsíce po poslední léčbě).

Vzácně se vyskytuje hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida. Při léčbě asparaginázou byl popsán jeden případ pankreatitidy se souběžnou akutní parotitidou. V ojedinělých případech byla hlášena hemoragická nebo nekrotizující pankreatitida vedoucí k úmrtí.

Během terapie přípravkem Oncaspar a rovněž po jejím ukončení se může zvýšit hladina sérové amylázy.

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

Během léčby režimy obsahujícími asparaginázu se může ve vzácných případech rozvinout akutní renální selhání.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Na kůži se mohou projevovat alergické reakce. Ve spojení s asparaginázou byl popsán jeden případ toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom).

#### *Endokrinní poruchy*

Často jsou pozorovány změny endokrinní funkce pankreatu, které se převážně manifestují ve formě abnormálního metabolismu glukózy. Byla popsána jak diabetická ketoacidóza, tak hyperosmolární hyperglykemie, které obvykle reagují na podání inzulínu.

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Byla pozorována změna hladiny sérových lipidů a změny v hodnotách sérových lipidů. Ve většině případů jsou bez klinických příznaků a jsou velmi časté.

Pravidelně se objevuje zvýšení močoviny v séru, které je nezávislé na dávce a téměř vždy je známkou prerenální metabolické nerovnováhy.

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Po injekci se může objevit pyrexie, která obvykle spontánně odezní.

#### *Poruchy imunitního systému*

Byly detekovány specifické protilátky proti pegaspargáze, které byly méně často spojeny s reakcemi přecitlivělosti. Rovněž byly zaznamenány neutralizační protilátky snižující klinickou účinnost.

Při léčbě přípravkem Oncaspar se můžou objevit reakce hypersenzitivity, včetně život ohrožující anafylaxe, angioedému, otoku rtů, otoku oka, erytému, sníženého krevního tlaku, bronchospasmu, dyspnoe, pruritu a vyrážky (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

Změny jaterních parametrů jsou časté. Často je pozorováno zvýšení sérových transamináz a sérového bilirubinu nezávislé na dávce.

Velmi často lze pozorovat hepatální steatózu. Vyskytla se vzácná hlášení cholestázy, ikteru, nekrózy jaterních buněk a selhání jater vedoucí k úmrtí.

Narušená syntéza proteinů může vést k úbytku sérových proteinů. U většiny pacientů během léčby dochází ke snížení hladiny sérového albuminu nezávislému na dávce.

Typ nežádoucích účinků přípravku Oncaspar je podobný nežádoucím účinkům nativní nepegylované asparaginázy (např. nativní asparagináza z *E. coli*).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**



## 4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného předávkování přípravkem Oncaspar. Po předávkování byly pozorovány zvýšené jaterní enzymy, vyrážka a hyperbilirubinemie. Neexistuje žádná specifická farmakologická léčba pro předávkování. V případě předávkování se musí pacienti pečlivě sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a náležitě ošetřit symptomatickou a podpůrnou léčbou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika a imunomodulační léčiva, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX24

#### Mechanismus účinku

Mechanismem účinku asparaginázy je enzymatické štěpení aminokyseliny asparaginu na kyselinu asparagovou a amoniak. Deplece asparaginu z krve vede k inhibici syntézy proteinů, syntézy DNA a syntézy RNA, zejména v leukemických blastech, které nejsou schopny syntetizovat asparagin, a podléhají tak apoptóze.

Naproti tomu normální buňky jsou schopny syntetizovat asparagin a jsou méně postiženy jeho rychlou deplecí během léčby enzymem asparaginázou. Pegylace nemění enzymatické vlastnosti asparaginázy, avšak ovlivňuje její farmakokinetiku a imunogenitu.

#### Farmakodynamické účinky

Antileukemický účinek asparaginázy souvisí s trvalou deplecí asparaginu v krvi a mozkomíšním moku (CSF). Farmakodynamický (PD) účinek přípravku Oncaspar byl vyhodnocen po intramuskulárním (studie CCG-1962) a intravenózním (AALL07P4) podání.

V rámci studie CCG-1962 byl hodnocen farmakodynamický účinek přípravku Oncaspar prostřednictvím sériových měření hladiny asparaginu v séru (n=57) a mozkomíšním moku (n=50) u pediatrických pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním ALL se standardním rizikem, kterým byly podány tři intramuskulární dávky přípravku Oncaspar (2500 U/m<sup>2</sup> BSA), jedna během fáze indukce a dvě během fáze pozdní intenzifikace léčby. Do 4. dne od podání první indukční dávky bylo pozorováno snížení koncentrace asparaginu v séru a dosáhlo zjevné minimální hodnoty do 10. dne po podání dávky. Koncentrace asparaginu v séru přibližně 1 μM se udržely přibližně po dobu 3 týdnů. Koncentrace asparaginu klesla na < 3 μM, přičemž aktivita asparaginázy byla > 0,1 U/ml. Koncentrace asparaginu v mozkomíšním moku dosahující před léčbou hodnoty 2,3 μM klesla v 7. den léčby v rámci indukce na 1,1 μM a 28. den léčby na 0,6 μM (viz část Klinická účinnost a bezpečnost).

V rámci studie AALL07P4 byl hodnocen farmakodynamický účinek přípravku Oncaspar u 47 hodnotitelných subjektů s B-prekurzorovou ALL s vysokým rizikem, kterým byly podány intravenózní dávky přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA v průběhu fáze indukce a konsolidace. Došlo k depleci koncentrací L-asparaginu v plazmě pod limit kvantifikace testu během 24 hodin od indukční a první konsolidační dávky přípravku Oncaspar a deplece se udržela přibližně po dobu dvou týdnů. Koncentrace asparaginu v CSF se do 4. dne od indukční dávky snížily a do 18. dne od podání dávky zůstaly převážně nezjistitelné.

Na základě výsledků těchto dvou studií dávka 2500 U/m<sup>2</sup> BSA přípravku Oncaspar aplikovaná intramuskulárně (CCG-1962) a intravenózně (AALL07P4) zajišťuje udržování deplece L-asparaginu po dobu přibližně dvou týdnů od podání dávky.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Oncaspar byly hodnoceny na základě tří klinických studií, ve kterých byl přípravek Oncaspar injekční/infuzní roztok použit při léčbě první linie ALL: studie CCG-1962 u pacientů s ALL se standardním rizikem; studie AALL07P4 u pacientů s ALL s vysokým rizikem; studie DFCI 11-001, do které byli zařazeni pacienti s ALL se standardním i vysokým rizikem.

Účinnost přípravku Oncaspar při ALL u pacientů s relabujícím/refrakterním hematologickým onemocněním a diagnózou ALL s předchozí klinickou alergickou reakcí na nativní asparaginázu z *E. coli* v anamnéze byla založena na sloučených údajích od 94 pacientů z šesti otevřených studií [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 a ASP-001C/003C].

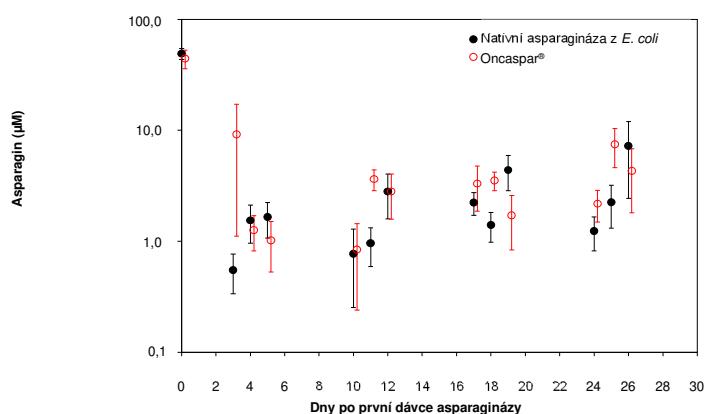
#### První linie (pacienti s ALL bez přecitlivělosti na nativní asparaginázu z *E. coli*)

Bezpečnost a účinnost přípravku Oncaspar byla hodnocena v otevřené, multicentrické, randomizované, aktivně kontrolované studii (studie CCG-1962). V této studii bylo 118 pediatrických pacientů ve věku 1 až 9 let s dosud neléčenou ALL se standardním rizikem randomizováno v poměru 1 : 1 do skupiny s přípravkem Oncaspar nebo s nativní asparaginázou z *E. coli* jako součást kombinované terapie. Přípravek Oncaspar byl podáván intramuskulárně v dávce 2500 jednotek/m<sup>2</sup> BSA 3. den 4týdenní indukční fáze a 3. den každé ze dvou 8týdenních fází pozdní intenzifikace (delayed intensification, DI). Nativní asparagináza z *E. coli* byla podávána intramuskulárně v dávce 6000 jednotek/m<sup>2</sup> BSA třikrát týdně, celkem 9 dávek během indukce a celkem 6 dávek během každé fáze pozdní intenzifikace.

Primární stanovení účinnosti bylo založeno na prokázání podobné deplece asparaginu (velikost a trvání) ve skupině s přípravkem Oncaspar a ve skupině s nativní asparaginázou z *E. coli*. Cílem stanoveným v protokolu bylo dosažení deplece asparaginu na sérovou koncentraci  $\leq 1 \mu\text{M}$ . Procento pacientů s tímto stupněm deplece byl ve 2 skupinách studie podobný během všech 3 fází léčby v časových bodech stanovených v protokolu.

Ve všech fázích léčby se sérové koncentrace asparaginu snížily během 4 dnů od první dávky asparaginázy v léčebné fázi a zůstaly nízké po dobu přibližně 3 týdnů ve skupině s přípravkem Oncaspar i ve skupině s nativní asparaginázou *E. coli*. Na obrázku 1 jsou znázorněny sérové koncentrace asparaginu během indukční fáze. Vzorce deplece sérového asparaginu ve 2 fázích pozdní intenzifikace jsou podobné jako vzorec deplece sérového asparaginu v indukční fázi.

**Obrázek 1: Průměrná koncentrace ( $\pm$  standardní chyba) sérového asparaginu během indukční fáze studie CCG-1962**



Poznámka: Přípravek Oncaspar (2500 jednotek/m<sup>2</sup> BSA intramuskulárně) byl podáván 3. den 4týdenní indukční fáze. Nativní asparagináza *E. coli* (6000 jednotek/m<sup>2</sup> BSA intramuskulárně) byla podávána 3krát týdně, celkem 9 dávek, během indukce.

Koncentrace asparaginu v CSF byly stanoveny u 50 pacientů během indukční fáze. Asparagin v CSF se snížil z průměrné koncentrace před léčbou 3,1  $\mu\text{M}$  na 1,7  $\mu\text{M}$  4.  $\pm$  1 den a na 1,5  $\mu\text{M}$  25.  $\pm$  1 den po podání přípravku Oncaspar. Tato zjištění byla podobná nálezům pozorovaným ve skupině s léčbou nativní asparaginázou *E. coli*.

V tabulce 2 jsou uvedeny míry přežití bez příhody (event-free survival, EFS) ve skupině s přípravkem Oncaspar a ve skupině s nativní asparaginázou z *E. coli*. Studie CCG-1962 nebyla navržena k hodnocení rozdílů v míře EFS.

**Tabulka 2: Míra přežití bez příhody 3., 5. a 7. rok (studie CCG-1962)**

	Oncaspar	nativní asparagináza z <i>E. coli</i>
míra EFS v 3. roce % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
míra EFS v 5. roce % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
míra EFS v 7. roce % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve studii CCG-1962 byly infekce, včetně dvou život ohrožujících infekcí (1 pacient v každé skupině). Celkově byly incidence a typ nežádoucích účinků stupně 3 a 4 podobné mezi dvěma léčebnými skupinami. Dva pacienti ve skupině s přípravkem Oncaspar měli alergické reakce během pozdní intenzifikace (DI) DI #1 (alergická reakce stupně 1 a kopřivka stupně 3).

U nově diagnostikovaných pacientů ve věku od 1 do < 31 let s B-prekurzorovou ALL s vysokým rizikem byla provedena pilotní studie (studie AALL07P4). Jednalo se o otevřenou kontrolovanou randomizovanou studii porovnávající hodnocený přípravek obsahující pegylovanou asparaginázu s přípravkem Oncaspar jako součásti chemoterapie několika látkami v léčbě ALL první linie. Kritéria počtu leukocytů byla: a) věk 1–10 let: leukocyty  $\geq$  50000/ $\mu\text{l}$ ; b) věk 10–30 let: jakýkoli počet leukocytů; c) předchozí léčba steroidy: jakýkoli počet leukocytů. Pacientům nebyla povolena předchozí cytotoxická chemoterapie s výjimkou steroidů a intratekálně podávaného cytarabinu. Do této studie bylo zařazeno celkem 166 pacientů; 54 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené 2500 jednotek/ $\text{m}^2$  BSA přípravku Oncaspar a 111 pacientů bylo randomizováno do skupiny s hodnoceným přípravkem obsahujícím pegylovanou asparaginázu. Přípravek Oncaspar se podával intravenózně v dávce 2500 jednotek/ $\text{m}^2$  BSA během fáze indukce, konsolidace, pozdní intenzifikace a dočasné udržovací léčby pacientům s ALL s vysokým rizikem léčeným rozšířenou terapií Berlin-Frankfurt-Münster. Procentní podíl pacientů ve skupině léčené přípravkem Oncaspar s negativním stavem hodnotitelné minimální zbytkové nemoci (MRD) (< 0,1 % leukemických buněk v kostní dřeni) ve 29. den indukce činil 80 % (40/50). V 4. roce činila míra EFS a celkového přežití (overall survival, OS) v léčebné skupině s přípravkem Oncaspar 81,8 % [95 % CI 62,9–91,7 %] a 90,4 % [95 % CI 78,5–95,9 %]. Celkově činila ve skupině léčené přípravkem Oncaspar četnost případů přecitlivělosti všech stupňů 5,8 %, anafylaktických reakcí 19,2 % a pankreatitidy 7,7 %. Četnost febrilní neutropenie stupně 3 nebo vyššího byla 15,4 %.

Studie DFCI 11-001 prováděná organizací Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) je probíhající aktivně kontrolovaná randomizovaná multicentrická studie intravenózně podávaného hodnoceného přípravku na bázi pegylované asparaginázy v porovnání s přípravkem Oncaspar u dětí a dospívajících ve věku 1 až < 22 let s nově diagnostikovanou ALL léčených backbone terapií konsorcia DFCI ALL. Bylo randomizováno celkem 239 pacientů, z nichž 237 bylo léčeno hodnoceným přípravkem (146 mužů a 91 žen), přičemž 119 pacientů (115 s diagnózou ALL) bylo léčeno přípravkem Oncaspar 2500 U/ $\text{m}^2$ . Léčba byla uskutečňována v průběhu indukce (den 7) a poté každé 2 týdny celkem po dobu 30 týdnů poindukční léčby. Randomizace pacientů byla stratifikována na základě rizikových skupin (normální/vysoké/velmi vysoké riziko), včetně B- i T-lymfocytární ALL. Procentní podíl pacientů ve skupině léčené přípravkem Oncaspar s hodnotitelnou dolní indukční hladinou MRD (< 0,001 zjištěných buněk) v den 32 byl 87,9 % (80/91). Jednoletá míra EFS v rámci této studie byla 98,0 [95% CI 92,3; 99,5]; jednoletá míra OS byla 100 [95% CI 100, 100].

### Pacienti s ALL hypersenzitivní na nativní asparaginázu z *E. coli*

Šest otevřených studií hodnotilo přípravek Oncaspar u relabujících/refrakterních hematologických onemocnění. V těchto studiích bylo celkem 94 pacientů s diagnózou ALL s předchozí klinickou alergickou reakcí na nativní asparaginázu z *E. coli* v anamnéze vystaveno přípravku Oncaspar. Jednomu pacientovi byly podány intravenózně dávky 250 a 500 jednotek/m<sup>2</sup> BSA přípravku Oncaspar. Ostatní pacienti byli léčeni dávkami 2000 nebo 2500 U/m<sup>2</sup> BSA podávanými intramuskulárně nebo intravenózně. Pacientům byl přípravek Oncaspar podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s chemoterapií několika látkami. Celkově byla v pěti analyzovaných studiích na základě výsledků u 65 pacientů s ALL vystavených přípravku Oncaspar a s použitím nejvyšší terapeutické odpovědi během celé studie pozorována úplná remise u 30 pacientů (46 %), částečná remise u 7 pacientů (11 %) a hematologické zlepšení u 1 pacienta (2 %). Ve druhé studii, s 29 hypersenzitivními pacienty s ALL vystavenými přípravku Oncaspar, byla u 11 pacientů hodnocena odpověď během indukce. 3 (27 %) z těchto pacientů dosáhli úplné remise, 1 (9 %) pacient měl částečnou remisi, 1 (9 %) pacient měl hematologické zlepšení a u 2 (18 %) pacientů došlo k terapeutické účinnosti. Terapeutická účinnost byla definována jako klinické zlepšení, které nesplňovalo kritéria pro ostatní prospěšné výsledky. Během udržovací fáze bylo hodnoceno 19 pacientů, přičemž 17 (89 %) pacientů dosáhlo úplné remise a 1 (5 %) pacient terapeutické účinnosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Stanovení farmakokinetických vlastností přípravku Oncaspar bylo založeno na měření aktivity asparaginázy pomocí enzymatického stanovení po intramuskulárním (CCG-1962) a intravenózním (AALL07P4, DFCI 11-001) podání.

V rámci studie CCG-1962 dosahovala střední aktivita asparaginázy 5. den po injekci vrcholové hodnoty 1 U/ml. Střední poločas po absorpci z místa injekce dosahoval 1,7 dne a poločas eliminace byl 5,5 dne. Distribuční objem v ustáleném stavu a clearance byly odhadnuty na úrovni 1,86 l/m<sup>2</sup> resp. 0,169 l/m<sup>2</sup> za den.

V rámci studie AALL07P4 byly vypočteny farmakokinetické parametry po jedné intravenózní dávce 2500 U/m<sup>2</sup> během indukce pomocí nekompartmentální farmakokinetické analýzy ze sekvenčních vzorků plazmy a jsou popsány v tabulce 3 (viz bod 5.1). C<sub>max</sub> a AUC přípravku Oncaspar se pohybovaly níže u mužů, subjektů s vyšším indexem BMI a subjektů > 10 let věku. Během indukce po jedné intravenózní dávce přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> byla zachována aktivita asparaginázy ≥ 0,1 U/ml po dobu až 18 dnů po podání dávky u 95,3 % subjektů.

**Tabulka 3: Farmakokinetické parametry po jedné intravenózní dávce přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA během indukce (n=47; studie AALL07P4)**

Farmakokinetické parametry	Aritmetický průměr (SD)
C <sub>max</sub> (mU/ml)*	1638 (459,1)
T <sub>max</sub> (hod)*	1,25 (1,08; 5,33) <sup>†</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (mU·den/ml)*	14810 (3555)
AUC <sub>0-∞</sub> (mU·den/ml) <sup>‡</sup>	16570 (4810)
t <sub>1/2</sub> (den) <sup>‡</sup>	5,33 (2,33)
CL (l/den) <sup>‡</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>‡</sup>	1,95 (1,13)

\* n=47 hodnotitelných subjektů.

<sup>†</sup> Medián (10., 90. percentil).

<sup>‡</sup> n=46 hodnotitelných subjektů.

V rámci studie DFCI 11-001 bylo provedeno hodnocení aktivity asparaginázy po jedné intravenózní dávce přípravku Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA během indukce a každé dva týdny v průběhu poindukční fáze (viz bod 5.1). Během indukce se aktivita asparaginázy v plazmě ≥ 0,1 U/ml udržela u 93,5 % subjektů 18 dní po podání. V průběhu poindukční fáze se nejnižší úroveň aktivity asparaginázy nad 0,4 U/ml udržela u 100 % subjektů od týdne 7 až do týdne 25. Tyto výsledky ukazují, že je-li

přípravek Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup> BSA podáván jako jediný a v opakovaných dávkách každé dva týdny, klinicky relevantní aktivita asparaginázy se udrží po celou dobu intervalu dávkování (tj. dva týdny).

Pacientům s nově diagnostikovanou ALL byla podána jedna intramuskulární injekce přípravku Oncaspar (2500 U/m<sup>2</sup> BSA) nebo nativní asparaginázy z *E. coli* (25000 U/m<sup>2</sup> BSA) nebo z *Erwinia* (25000 U/m<sup>2</sup> BSA). Plazmatický eliminační poločas přípravku Oncaspar byl statisticky významně delší (5,7 dnů) než plazmatické eliminační poločasy nativních asparagináz z *E. coli* (1,3 dny) a *Erwinia* (0,65 dnů). Okamžitá buněčná smrt leukemických buněk *in vivo* měřená pomocí fluorescence rhodaminu byla u všech tří přípravků s asparaginázou stejná.

Pacienti s ALL s několika relapsy byli léčeni buď přípravkem Oncaspar nebo nativní asparaginázou z *E. coli* v rámci indukční terapie. Přípravek Oncaspar byl podáván intramuskulárně v dávce 2500 U/m<sup>2</sup> BSA 1. a 15. den indukce. Průměrný plazmatický poločas přípravku Oncaspar byl 8 dnů u nehypersenzitivních pacientů (AUC 10,35 U/ml/den) a 2,7 dnů u hypersenzitivních pacientů (AUC 3,52 U/ml/den).

#### Zvláštní populace

Kontrolované studie nebyly navrženy k formálnímu hodnocení farmakokinetiky přípravku Oncaspar ve zvláštních populacích. Farmakokinetické hodnocení populace přípravku Oncaspar založené na datech získaných ze studií AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.), a CCG-1962 (i.m.) určilo, že clearance (lineární a saturovatelná) se zvýšila přibližně proporcionálně k BSA a objem distribuce se zvýšil o něco více proporcionálně k BSA. V rámci této analýzy nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly farmakokinetických vlastností mezi subjekty mužského a ženského pohlaví.

Dopad renálního a hepatického postižení na farmakokinetiku přípravku Oncaspar nebyl hodnocen. Vzhledem k tomu, že pegaspargáza je protein o vysoké molekulární hmotnosti, nevylučuje se ledvinami a u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá žádná změna farmakokinetiky přípravku Oncaspar.

Protože proteolytické enzymy zodpovědné za metabolismus přípravku Oncaspar jsou ve tkáních všudypřítomné, není přesná úloha jater známa: předpokládá se však, že jakékoli snížení jaterní funkce nebude při používání přípravku Oncaspar představovat klinicky významné problémy.

Údaje u starších pacientů nejsou k dispozici.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinická srovnatelnost farmakokinetiky/farmakodynamiky dvou lékových forem přípravku Oncaspar, injekční/infuzní roztok a prášek pro roztok, byla prokázána u psů po jednorázové dávce a opakovaných dávkách (500 U/kg) podávaných intravenózní cestou. Níže uvedené studie byly provedeny s přípravkem ve formě injekčního/infuzního roztoku.

#### Akutní toxicita

Pouze velmi vysoké dávky pegaspargázy podané myším intraperitoneálně jako jediná dávka (25000–100000 U/kg tělesné hmotnosti) způsobily úmrtí 14 % všech ošetřených myší. Při stejném dávkování byla pozorována mírná hepatotoxicita. Nežádoucí účinky zahrnovaly úbytek tělesné hmotnosti, piloerекci a sníženou aktivitu. Snížená hmotnost sleziny může být známkou potenciálních imunosupresivních účinků léčby.

Pegaspargáza byla dobře snášena potkany i psy, když jim byla podána intravenózně v jediné dávce až 500 U/kg tělesné hmotnosti.

#### Toxicita po opakovaném podávání

4týdenní studie na potkanech léčených dávkami pegaspargázy 400 U/kg/den intraperitoneálně vedla k poklesu příjmu potravy a tělesné hmotnosti v porovnání s kontrolní skupinou.

3měsíční studie u myši s pegaspargázou v dávkách až 500 U/kg podávaných intraperitoneálně nebo intramuskulárně vedla k mírným hepatocelulárním změnám pouze u nejvyšší intraperitoneální dávky.

U psů léčených pegaspargázou v dávce 1200 U/kg týdně po dobu 2 týdnů bylo pozorováno dočasné potlačení přírůstku tělesné hmotnosti a dočasné snížení celkového počtu leukocytů. U jednoho ze čtyř psů se rovněž vyskytla zvýšená aktivita sérové glutamát-pyruváttransaminázy.

#### Imunogenita

Ve 12týdenní studii na myších, kterým byla pegaspargáza podávána týdně v dávce 10,5 U/myš intramuskulárně nebo intraperitoneálně, nebyla detekována žádná imunogenní odpověď.

#### Reprodukční toxicita

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční toxicity s pegaspargázou.

Studie embryotoxicity s asparaginázou podaly důkaz o teratogenním potenciálu u potkanů léčených od 6. do 15. dne březosti, přičemž hodnota dávky bez pozorovaného účinku (No Observed Effect Level, NOEL) pro teratogenní účinky činila 300 U/kg intravenózně. U králíků vedly dávky 50 až 100 U/kg podané intravenózně 8. a 9. den březosti k životaschopným plodům s vrozenými malformacemi: nebyla stanovena žádná hodnota NOEL. Při dávkách v terapeutickém rozmezí byly pozorovány mnohačetné malformace a embryoletální účinky. Zkoumání účinku na fertilitu a perinatální a postnatální vývoj nebylo provedeno.

#### Kancerogenita, mutagenita, fertilita

Dlouhodobý výzkum kancerogenity ani studie účinku na fertilitu u zvířat nebyly s pegaspargázou provedeny.

Pegaspargáza nebyla mutagenní v Amesově testu používajícím kmeny *Salmonella typhimurium*.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Chlorid sodný  
Sacharóza  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

#### Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob rekonstituce nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

#### Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 48 hodin při 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud se rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).  
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z flintového skla třídy I s chlorobutylovou elastomerní zátkou, opatřená 20mm hliníkovým odtrhávacím víčkem, obsahující 3750 U pegaspargázy.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek může při kontaktu způsobit podráždění. Proto se musí s práškem zacházet a podávat jej se zvláštní opatrností. Musí se zabránit inhalaci par a kontaktu s kůží a sliznicemi, zejména očí. Pokud se léčivý přípravek dostane do kontaktu s očima, kůží nebo sliznicemi, oplachujte/vyplachujte ihned hojným množstvím vody po dobu alespoň 15 minut.

Oncaspar se podává intravenózně nebo intramuskulárně po rekonstituci přípravku. Prášek se musí před podáním rekonstituovat v 5,2 ml vody pro injekci (viz bod 4.2).

##### Pokyny pro zacházení

1. Personál musí být vyškolen v zacházení s tímto léčivým přípravkem (těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat).
2. Musí se používat aseptická technika.
3. Je třeba dodržovat postupy pro správné zacházení s cytostatiky.
4. Při manipulaci s přípravkem Oncaspar se doporučuje používat jednorázové rukavice a ochranný oděv.
5. Všechny pomůcky pro podávání nebo čištění, včetně rukavic, je třeba vložit do pytlů na likvidaci vysoce rizikového odpadu určeného ke spálení při vysoké teplotě.

##### Rekonstituce

1. Pomocí stříkačky a jehly 21 G se vstříkne 5,2 ml vody pro injekci do injekční lahvičky.
2. Injekční lahvičkou se jemně krouží, dokud není prášek rekonstituován.
3. Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a bez viditelných cizích částic. Nepoužívejte, pokud je rekonstituovaný roztok zakalený nebo pokud se vytvořila sraženina. Neprotřepávejte.
4. Roztok se má použít během 24 hodin po rekonstituci, pokud se uchovává při teplotě do 25 °C.

##### Podání

1. Parenterální léčivé přípravky se musí před podáním prohlédnout, zda neobsahují částice, a musí se použít pouze čirý, bezbarvý roztok bez viditelných cizích částic.
2. Léčivý přípravek se podává intravenózně nebo intramuskulárně. Roztok se má podávat pomalu. Při intramuskulární injekci nemá objem přesáhnout 2 ml u dětí a dospívajících a 3 ml u dospělých.  
Pro intravenózní podání se má rekonstituovaný roztok naředit ve 100 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo v 5% roztoku glukózy.

Naředěný roztok lze podávat po dobu 1 až 2 hodin společně s již probíhající infuzí buď chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml, nebo 5% glukózy. Během podávání přípravku Oncaspar nepodávejte stejnou intravenózní linkou žádné jiné léčivé přípravky (viz bod 4.2).  
Roztok se má použít ihned po naředění. Pokud není možné jej použít okamžitě, lze naředěný roztok uchovávat při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 48 hodin (viz bod 6.3).

#### Likvidace

Přípravek Oncaspar je určen pouze pro jednorázové podání. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1070/002

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. ledna 2016

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

04/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.