

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Oncaspar 750 U/ml прах за инжекционен/инфузионен разтвор.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 3 750 единици (U)\*\* пегаспаргаза (pegaspargase)\*.  
След реконституиране 1 ml разтвор съдържа 750 U пегаспаргаза (750 U/ml).

\* Активното вещество представлява ковалентен конюгат на получена от *Escherichia coli* L-аспарагиназа с монометоксиполиетиленгликол.

\*\* Една единица се определя като количеството ензим, необходимо за освобождаване на 1  $\mu\text{mol}$  амоняк в минута при рН 7,3 и 37°C.

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с тази на друг пегилиран или непегилиран протеин от същия терапевтичен клас. За повече информация вижте точка 5.1.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
Бял до почти бял прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Oncaspar е показан като компонент на комбинирана антинеопластична терапия на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при педиатрични пациенти от раждането до 18-годишна възраст и възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Oncaspar трябва да се предписва и прилага от лекари и/или медицински персонал с опит в употребата на антинеопластични продукти. Трябва да се прилага само в болнични условия, където е налице подходящо реанимационно оборудване. През целия период на приложение пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции (вижте точка 4.4).

#### Дозировка

Oncaspar обичайно се прилага като част от протоколи за комбинирана химиотерапия с други антинеопластични средства (вж. също точка 4.5).

#### Препоръчителна премедикация

Приложете на пациентите премедикация с парацетамол, H-1 рецепторен блокатор (напр. дифенхидрамин) и H-2 рецепторен блокатор (напр. фамотидин) 30-60 минути преди приложението на Oncaspar, за да намалите риска и тежестта както на инфузията, така и на реакциите на свръхчувствителност (вж. точка 4.4).

#### Педиатрични пациенти и възрастни на $\leq 21$ години

Препоръчителната доза при пациенти с телесна повърхност (BSA)  $\geq 0,6 \text{ m}^2$  и на възраст  $\leq 21$  години е 2 500 U пегаспаргаза (еквивалентни на 3,3 ml Oncaspar)/ $\text{m}^2$  телесна повърхност на всеки 14 дни.

При деца с телесна повърхност <0,6 m<sup>2</sup> трябва да се прилагат 82,5 U пегаспаргаза (еквивалентни на 0,1 ml Oncaspar)/kg телесно тегло на всеки 14 дни.

#### Възрастни на >21 години

Освен ако не е предписано друго, препоръчителната дозировка при възрастни на >21 години е 2 000 U пегаспаргаза (еквивалентни на 2,67 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> телесна повърхност на всеки 14 дни.

Лечението може да се проследява въз основа на минималната аспарагиназна активност в серума, измерена преди следващото приложение на пегаспаргаза. Ако стойностите на аспарагиназната активност не достигат целевите нива, би могло да се обмисли преминаване към различен аспарагиназен препарат (вж. точка 4.4).

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Тъй като пегаспаргазата е протеин с високо молекулно тегло, тя не се екскретира чрез бъбреците и не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с бъбречно увреждане.

##### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с чернодробно увреждане.

##### *Старческа възраст*

Има ограничени данни относно пациентите на възраст над 65 години.

#### Начин на приложение

Oncaspar може да се прилага посредством интрамускулна (i.m.) инжекция или интравенозна (i.v.) инфузия.

За по-малки обеми предпочитаният път на въвеждане е интрамускулният. Когато Oncaspar се прилага посредством интрамускулна инжекция, обемът, инжектиран на едно място, не трябва да превишава 2 ml при деца и юноши и 3 ml при възрастни. Ако се прилага по-голям обем, дозата трябва да бъде разделена и инжектирана на няколко места.

Интравенозната инфузия на Oncaspar обичайно се прилага в продължение на период от 1 до 2 часа в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 5% разтвор на глюкоза.

Разреденият разтвор може да се прилага заедно с вече включена инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml или 5% глюкоза. Не прилагайте инфузионно други лекарствени продукти през същата интравенозна система по време на приложението на Oncaspar.

За указания относно реконституирането и разреждането на този лекарствен продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко чернодробно увреждане (билирубин >3 пъти над горната граница на нормата (ГН), трансаминази >10 пъти над ГН).

Анамнеза за сериозна тромбоза при предходна терапия с L-аспарагиназа.

Анамнеза за панкреатит, включително панкреатит, свързан с предишна терапия с L-аспарагиназа (вж. точка 4.4).

Анамнеза за сериозни хеморагични събития при предходна терапия с L-аспарагиназа (вж. точка 4.4).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Проследяване

За да се подобри проследяването на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записвани.

##### Антитела срещу аспарагиназа

Възможно е анти-аспарагиназа антитела да имат връзка с ниските нива на аспарагиназна активност поради потенциална неутрализираща активност на тези антитела. В такива случаи трябва да се обмисли преминаване към друг аспарагиназен препарат.

Може да се предприеме измерване на аспарагиназната активност в серума или плазмата, за да се изключи ускорено понижаване на аспарагиназната активност.

##### Свърхчувствителност

По време на лечението може да се проявят реакции на свърхчувствителност към пегаспаргаза, включително животозастрашаваща анафилаксия, включително при пациенти с известна свърхчувствителност към лекарствени форми на аспарагиназа, получени от *E. coli*. Други реакции на свърхчувствителност може да включват ангиоедем, оток на устните, оток на очите, еритем, понижаване на кръвното налягане, бронхоспазм, диспнея, пруритус и обрив (вж. точки 4.3 и 4.8).

Приложете на пациентите премедикация 30-60 минути преди приложението на Oncaspar (вж. точка 4.2).

Като рутинна предпазна мярка пациентът трябва да се проследява в продължение на час след приложението, като в готовност трябва да има реанимационно оборудване и други подходящи средства за лечението на анафилаксия (епинефрин, кислород, интравенозни стероиди и др.). Приложението на Oncaspar трябва да се прекрати при пациенти със сериозни реакции на свърхчувствителност (вж. точки 4.3 и 4.8). В зависимост от тежестта на симптомите като мярка за противодействие е показано приложението на антихистамини, кортикостероиди и вазопресори.

##### Ефекти върху панкреаса

При пациенти, приемащи Oncaspar, се съобщава за панкреатит, включително хеморагичен или некротизиращ панкреатит с летален изход (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на панкреатит, който, ако не се лекува, може да доведе до смърт.

При съмнения за панкреатит, Oncaspar трябва да се преустанови, а ако панкреатитът бъде потвърден, Oncaspar не трябва да се възобновява.

Трябва често да се наблюдават нивата на серумната амилаза и/или липаза, за да се установят ранните признаци на възпаление на панкреаса. Тъй като при съпътстваща употреба на Oncaspar и преднизон може да възникне влошаване на поносимостта към глюкоза, трябва да се наблюдават нивата на глюкоза в кръвта.

##### Коагулопатия

При пациенти, приемащи пегаспаргаза, може да настъпят сериозни тромботични събития, включително тромбоза на сагиталния синус (вж. точка 4.8). Приложението на Oncaspar трябва да се прекрати при пациенти със сериозни тромботични събития.

При пациенти, приемащи пегаспаргаза, може да се наблюдава удължено протромбиново време (РТ), удължено парциално тромбoplastиново време (РТТ), хипофибриногенемия и понижаване на антитромбин III. Коагулационните показатели трябва да се проследяват на изходно ниво и периодично по време на лечението, и след това, особено ако едновременно се използват други

лекарствени продукти с антикоагулантни ефекти, (като например ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства) (вж. точка 4.5), или ако съпътстващо се прилага химиотерапевтична схема, включваща метотрексат, даунорубицин или кортикостероиди.

При наличие на изразено понижаване на фибриногена или недостатъчност на антитромбин III (АТIII) да се обмисли подходяща заместителна терапия.

#### Остеонекроза

При наличието на глюкокортикостероиди, остеонекрозата (аваскуларна некроза) е възможно усложнение на хиперкоагулацията, което се наблюдава при деца и юноши, като честотата е по-висока при момичетата (вж. точки 4.5 и 4.8). Поради това се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите деца и юноши, с цел да се открият всякакви клинични признаци/симптоми на остеонекроза. Клиничната преценка на лекувания лекар трябва да е водеща за управлението на плана за лечение на всеки пациент въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск съгласно стандартните насоки за лечение на ALL и принципите на поддържащо лечение.

#### Ефекти върху черния дроб

Комбинираната терапия с Oncaspar и хепатотоксични продукти може да доведе до тежка чернодробна токсичност и токсичност.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при прилагане на Oncaspar в комбинация с хепатотоксични продукти, особено ако има предшестващо чернодробно увреждане. Пациентите трябва да се следят за промени в чернодробните функционални показатели .

Може да има повишен риск от хепатотоксичност при пациенти, положителни за Филадельфийска хромозома, при които лечението с инхибитори на тирозинкиназа (напр. иматиниб) е в комбинация с L-аспарагиназна терапия. Това трябва да се има предвид, когато се обмисля употреба на Oncaspar при тази популация пациенти.

Чернодробна венооклузивна болест (Veno-occlusive disease, VOD), включваща тежки, животозастрашаващи случаи с потенциално летален край е наблюдавана при пациенти, лекувани с Oncaspar в комбинация със стандартна химиотерапия, включително по време на индукционната фаза при многофазова химиотерапия (вж. точка 4.8).

Признаците и симптомите на VOD включват бързо наддаване на тегло, задържане на течности с асцит, хепатомегалия, тромбоцитопения и бързо повишаване на билирубина. Идентифицирането на рискови фактори като предходно съществуващо чернодробно заболяване или анамнеза за VOD е от съществено значение за нейното предотвратяване. Наложително е бързо разпознаване и правилно лечение на VOD. Пациенти, които имат това заболяване, трябва да бъдат лекувани съгласно стандартната медицинска практика.

Поради риска от хипербилирубинемия е препоръчително да се проследяват нивата на билирубин на изходното ниво и преди всяка доза.

#### Ефекти върху централната нервна система

Комбинираната терапия с Oncaspar може да доведе до токсичност по отношение на централната нервна система. Съобщават се случаи на енцефалопатия (включително синдром на обратима задна левкоенцефалопатия) (вж. точка 4.8).

Oncaspar може да предизвика признаци и симптоми, свързани с централната нервна система, проявяващи се като сънливост, обърканост, гърчове. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за такива симптоми, особено ако Oncaspar се използва заедно с невротоксични продукти (като винкристин и метотрексат; вижте точка 4.5).

#### Миелосупресия

Пегаспаргаза може да предизвика пряко или косвено миелосупресия (чрез промяна на миелосупресивните ефекти на други средства като метотрексат или 6-меркаптопурин). Затова Oncaspar би могъл да повиши риска от инфекции.

Понижението в броя на лимфобластите в кръвта често е доста изразено, като през първите дни след началото на лечението често се наблюдава нормален или твърде нисък брой левкоцити. Това може да е свързано с изразено повишение в нивото на пикочната киселина в серума. Възможно е да се развие уратна нефропатия. За да се следи терапевтичният ефект, е необходимо стриктно следене на периферната кръвна картина и костния мозък на пациента.

#### Хиперамонемия

Аспарагиназа улеснява бързото превръщане на аспарагин и глутамин в аспартова киселина и глутамова киселина, като и при двете реакции се получава амоняк като общ продукт (вж. точка 5.1). Затова интравенозното приложение на аспарагиназа може да доведе до рязко повишение на серумните нива на амоняк след приложение.

Симптомите на хиперамонемия често имат преходен характер и могат да включват: гадене, повръщане, главоболие, замаяване и обрив. В тежки случаи може да се развие енцефалопатия със или без чернодробно увреждане, особено при по-възрастни хора, която може да е животозастрашаваща или летална. Ако съществуват симптоми на хиперамонемия, трябва внимателно да се наблюдават нивата на амоняк.

#### Контрацепция

Трябва да се използва различен от перорален метод на ефективна контрацепция по време на и до най-малко 6 месеца след лечението с Oncaspar. Тъй като не може да се изключи косвено взаимодействие между пероралните контрацептиви и пегаспаргазата, прилагането на перорална контрацепция не се счита за приемлив метод на контрацепция (вж. точки 4.5 и 4.6).

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, което означава, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Понижението на серумните протеини, причинено от пегаспаргаза, може да засили токсичността на други лекарствени продукти, които са свързани с протеините.

Освен това чрез инхибиране на синтеза на протеини и клетъчното делене пегаспаргаза може да разстрои механизма на действие на други вещества, при които за оказване на ефект се изисква клетъчно делене, напр. метотрексат.

Метотрексат и цитарабин могат да взаимодействат с Oncaspar по друг начин – предходното им приложение може да засили действието на пегаспаргаза синергично. Ако се прилагат впоследствие, ефектът на пегаспаргаза може да бъде отслабен антагонистично.

Пегаспаргаза може да повлияе метаболизма и клирънса на други лекарствени продукти поради ефектите му върху синтеза на протеини и чернодробната функция, както и при комбинираната му употреба с други химиотерапевтични продукти, за които е известно, че взаимодействат с CYP ензимите.

Употребата на Oncaspar може да доведе до флукуации при коагулационните фактори. Това може да засили склонността към кървене и/или тромбоза. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременно приложение с антикоагуланти като кумарин, хепарин, дипиридамол, ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти или ако съпътстващо се прилага химиотерапевтична схема, включваща метотрексат, даунорубицин или кортикостероиди.

При едновременно приложение на глюкокортикостероиди (напр. преднизон) и пегаспаргаза промените в коагулационните параметри (напр. спад на фибриногена и дефицит на антитромбин III (АТIII)) могат да са по-изразени.

Пегаспаргаза може да повиши риска от глюкокортикостероид-индуцирана остеонекроза при деца и юноши, когато двете лечения се прилагат едновременно, с по-висока честота наблюдавана при момичетата, чрез потенциално увеличаване на експозицията на дексаметазон (вж. точки 4.4 и 4.8).

Непосредствено предхождащото или едновременното лечение с винкристин може да засили токсичността на пегаспаргаза. Прилагането на Oncaspar преди винкристин може да повиши риска от невротоксичност на винкристина. Затова за свеждане на токсичността до минимум винкристин трябва да се прилага най-малко 12 часа преди приложението на Oncaspar.

Не може да се изключи косвено взаимодействие между пегаспаргазата и пероралните контрацептиви поради нейната хепатотоксичност, която може да наруши чернодробния им клирънс. Затова не се препоръчва съпътстваща употреба на Oncaspar и перорални контрацептиви. При жени с детероден потенциал трябва да се използва друг метод, а не перорална контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Едновременното приложение на живи ваксини може да повиши риска от тежки инфекции, дължащи се на имunosупресивното действие на пегаспаргаза, наличието на основното заболяване и комбинирана химиотерапия (вж. точка 4.4). Затова живи ваксини трябва да се прилагат не по-рано от 3 месеца след завършване на антилевкемичното лечение.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Мъжете и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на и най-малко 6 месеца след лечението с Oncaspar. Тъй като не може да се изключи косвено взаимодействие между пероралните контрацептиви и пегаспаргазата, пероралните контрацептиви не се считат за достатъчно безопасни в такава клинична ситуация. При жени с детероден потенциал трябва да се използва друг метод, а не перорални контрацептиви (вж. точки 4.4 и 4.5).

##### Бременност

Има ограничени данни за употребата на L-аспарагиназа и липсват данни за употребата на Oncaspar при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с пегаспаргаза, но проучванията при животни с L-аспарагиназа показват тератогенност (вж. точка 5.3). Затова поради фармакологичните си свойства Oncaspar не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с пегаспаргаза.

##### Кърмене

Не е известно дали пегаспаргазата се екскретира в кърмата. Предвид фармакологичните ѝ свойства не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата на естествено хранене. Като предпазна мярка кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Oncaspar и не трябва да се възобновява, докато приложението на Oncaspar не приключи.

##### Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на пегаспаргазата върху фертилитета.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Oncaspar повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Следните нежелани реакции се съобщават при пациенти, лекувани с Oncaspar в комбинация с други химиотерапевтични лекарствени продукти: сънливост, обърканост, замаяност, синкоп, пристъпи.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато приемат Oncaspar, ако изпитат тези или други нежелани реакции, които могат да нарушат способността им за шофиране и работа с машини (вижте точка 4.4).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, описани в настоящата точка, са получени от клиничните данни от изпитвания и постмаркетинговият опит с Oncaspar при пациенти с ОЛЛ. Профилът на безопасност се основава на рандомизирани, контролирани, проспективни, открити, многоцентрови проучвания, използващи Oncaspar с доза 2 500 U/m<sup>2</sup>, прилагана интравенозно като сравнително лечение (проучвания DFCI 11 001 и AALL07P4). Освен това профилът на безопасност включва данни от други проучвания с Oncaspar, като проучвания, сравняващи фармакокинетиката на течната и лиофилизираната форми на пегаспаргаза (CL2-95014-002), roll over проучването (CL2-95014-003), като също така са взети предвид и проучвания, използващи интрамускулен път на въвеждане (проучвания CCG 1962 и CCG 1991), за определяне на профила на безопасност (вж. точка 5.1 за CCG-1962 and CCG-1991).

Най-честите нежелани реакции при Oncaspar (наблюдавани в поне 2 проучвания с честота > 10%) включват: повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, удължено активирано парциално тромбoplastно време, хипертриглицеридемия, хипергликемия и фебрилна неутропения.

Най-честите тежки нежелани реакции при Oncaspar (степен 3 или 4), наблюдавани в проучвания DFCI 11 001 и AALL07P4 с честота > 5%, включват: повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартатаминотрансфераза, повишен билирубин в кръвта, фебрилна неутропения, хипергликемия, повишена липаза и панкреатит.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции и честотите им са представени в Таблица 1. Честотите са определени съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при лечение с Oncaspar**

Стандартен системно-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести: инфекции, сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести: фебрилна неутропения
	Чести: анемия, коагулопатия
	С неизвестна честота: костномозъчна недостатъчност
Нарушения на имунната система	Много чести: свръхчувствителност, уртикария, анафилактична реакция
	С неизвестна честота: анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести: понижен апетит, хипергликемия
	Чести: хиперлипидемия, хиперхолестеролемия
	С неизвестна честота: диабетна кетоацидоза, хипогликемия
Психични нарушения	С неизвестна честота: състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	Чести: гърчове, периферна моторна невропатия, синкоп
	Редки: синдром на задна обратима левкоенцефалопатия
	С неизвестна честота: сънливост, тремор*



Стандартен системно-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция
Съдови нарушения	Много чести: емболия**
	Чести: тромбоза***
	С неизвестна честота: мозъчносъдов инцидент, кръвоизлив, тромбоза на горния сагитален синус
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: хипоксия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: панкреатит, диария, коремна болка, гадене
	Чести: повръщане, стоматит, асцит
	Редки: некротизиращ панкреатит, хеморагичен панкреатит
	С неизвестна честота: панкреатична псевдокиста, паротит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести: обрив
	С неизвестна честота: токсична епидермална некролиза*
Хепатобилиарни нарушения	Чести: хепатотоксичност, чернодробна стеатоза
	Редки: чернодробна некроза, жълтеница, холестаза, чернодробна недостатъчност
	С неизвестна честота: венооклузивна болест
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болка в крайниците
	С неизвестна честота: остеонекроза (вж. точки 4.4 и 4.5)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота: остра бъбречна недостатъчност*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота: пирексия
Изследвания	Много чести: понижено тегло, хипоалбуминемия, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспаратаминотрансфераза, хипертриглицеридемия, понижен фибриноген в кръвта, повишена липаза, повишена амилаза, удължено активирано парциално тромбoplastиново време, повишен билирубин в кръвта, понижен антитромбин III****, понижен брой на неутрофилите****
	Чести: удължено протромбиново време, повишено международно нормализирано съотношение, хипокалиемия, повишен холестерол в кръвта, хипофибриногенемия, повишена гама-глутамил трансфераза.
	С неизвестна честота: повишена урея в кръвта, антитела срещу пегаспаргаза, понижен брой на тромбоцитите, хиперамонемия.

\*Нежелани реакции, наблюдавани при други аспарагинази в класа

\*\*В DFCI 11-001 са наблюдавани случаи на белодробна емболия, венозна тромбоза, венозна тромбоза на крайник и повърхностен тромбофлебит

\*\*\*Легенда: тромбоза в ЦНС

\*\*\*\* В проучванията CL2-95014-002 и CL2-95014-003 са наблюдавани случаи на понижен антитромбин III и понижен брой на неутрофилите

#### Описание на избрани нежелани реакции

Във връзка с терапията с аспарагиназа са наблюдавани следните нежелани реакции. Въпреки че не са конкретно свързани с употребата на пегаспаргаза, те могат да се появят при употребата на Oncaspar:

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

Opсaspar може да причини лека до умерена миелосупресия, като могат да бъдат засегнати и трите линии кръвни клетки.

Около половината от всички сериозни кръвоизливи и тромбози засягат мозъчните съдове и могат да доведат например до инсулт, гърч, главоболие или загуба на съзнание.

#### *Нарушения на нервната система*

Opсaspar може да доведе до нарушения на функцията на централната нервна система, които се проявяват като гърчове, и по-рядко – до състояние на обърканост и сънливост (леко засегнато съзнание).

В редки случаи може да се прояви синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (RPLS).

В много редки случаи е описан лек тремор на пръстите на ръцете.

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Около половината от пациентите развиват леки до умерени стомашно-чревни реакции като загуба на апетит, гадене, повръщане, коремни спазми, диария и загуба на тегло.

Често може да се развие остър панкреатит. Има отделни съобщения за образуване на псевдокисти (до четири месеца след последното приложение).

Рядко се развива некротичен или хеморагичен панкреатит. При лечението с L-аспарагиназа е описан един случай на панкреатит, придружен от остър паротит. В отделни случаи се съобщава за хеморагичен или некротизиращ панкреатит с летален изход.

По време и също така след приключване на лечението с Opсaspar може да се повиши серумната амилаза.

#### *Нарушения на бъбреците и никочните пътища*

В редки случаи по време на лечение със схеми, съдържащи L-аспарагиназа, може да се развие остра бъбречна недостатъчност.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

По кожата могат да се проявят алергични реакции. Описан е един случай на токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell) във връзка с L-аспарагиназа.

#### *Нарушения на ендокринната система*

Често се наблюдават промени в ендокринната функция на панкреаса, изразяващи се предимно под формата на отклонения в метаболизма на глюкозата. Описани са диабетна кетоацидоза и хиперосмоларна хипергликемия, които като цяло се повлияват от приложението на инсулин.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Наблюдавано е изменение в нивата на липидите в серума, като промените в стойностите на липидите в серума, в повечето случаи без клинични симптоми, са много чести.

Редовно настъпва повишение на уреята в серума, като то не зависи от дозата и почти винаги е признак на предбъбречно метаболитно разстройство.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

След инжектирането може да се появи пирексия, която обикновено отшумява спонтанно.

#### *Нарушения на имунната система*

Откриват се специфични антитела срещу пегаспаргаза. Нечесто те са свързани с реакции на свръхчувствителност. Наблюдавани са също неутрализиращи антитела, които понижават клиничната ефикасност.

Реакции на свръхчувствителност към Opсaspar, включващи животозастрашаващи анафилактични реакции, ангиоедем, оток на устните, очите, еритем, понижено кръвно налягане, бронхоспазъм, диспнея, пруритус и обрив могат да се появят по време на лечението (вж. точки 4.3 и 4.4).

### *Хепатобилиарни нарушения*

Често има отклонения в чернодробните показатели. Често се наблюдава независимо от дозата повишение на трансaminaзите и билирубина в серума.

Бързо наддаване на тегло, задържане на течности с асцит, хепатомегалия, свързана с бързо повишаване на серумния билирубин и персистираща тромбоцитопения могат да насочват за риск от развиване на тежка VOD, която, ако не бъде лекувана, може да бъде с летален край (вж.точка 4.4).

Много често може да се наблюдава чернодробна стеатоза. Има редки съобщения за холестаза, жълтеница, некроза на чернодробните клетки и чернодробна недостатъчност с летален изход.

Нарушеният синтез на протеини може да доведе до спад на серумните протеини. По време на лечението при повечето пациенти има независимо от дозата понижаване на албумина в серума.

Видовете нежелани реакции с Oncaspar са сходни с тези, наблюдавани с нативна непегилирана L-аспарагиназа (напр. нативна аспарагиназа от *E. coli*).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

При Oncaspar са съобщени случаи на случайно предозиране. След предозиране се наблюдават повишени чернодробни ензими, обрив и хипербилирубинемия. Няма специфично медикаментозно лечение при предозиране. В случай на предозиране пациентите трябва внимателно да се следят за признаци и симптоми на нежелани реакции и да се прилага подходящо симптоматично и общоукрепващо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XX24

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на L-аспарагиназата се състои в ензимното разцепване на аминокиселината L-аспарагин на аспартамова киселина и амоняк. Изчерпването на L-аспарагина в кръвта води до инхибиране на синтеза на протеини, ДНК и РНК, особено при левкемичните бласти, които не могат да синтезират L-аспарагин и така претърпяват апоптоза.

За разлика от тях нормалните клетки могат да синтезират L-аспарагин и са по-малко засегнати от бързото му изчерпване по време на лечението с ензима L-аспарагиназа. Пегилирането не променя ензимните свойства на L-аспарагиназата, но повлиява фармакокинетиката и имуногенността на ензима.

#### Фармакодинамични ефекти

Антилевкемичният ефект на L-аспарагиназата е свързан с трайно изчерпване на L-аспарагина в кръвта и ликвора (cerebrospinal fluid, CSF). Фармакодинамичният (ФД) ефект на Oncaspar е оценен след интрамускулно (проучване CCG 1962) и интравенозно приложение (AALL07P4).

В проучване CCG 1962 ФД ефектът на Oncaspar е оценен чрез поредица от измервания на концентрацията на аспарагин в серума (n=57) и CSF (n=50) при новодиагностицирани педиатрични пациенти със стандартнорискова ОЛЛ, които получават три интрамускулни дози Oncaspar (2 500 U/m<sup>2</sup> BSA), една през индукционната фаза и две през фазите на лечение със забавено интензифициране. До 4-тия ден след първата индукционна доза е наблюдавано намаляване на серумната концентрация на аспарагин, която до 10-ия ден след дозата достига най-ниската си стойност. Серумните концентрации на аспарагин от приблизително 1 µM се запазват приблизително 3 седмици. Концентрацията на аспарагин намалява до < 3 µM, когато активността на аспарагиназа е > 0,1 U/ml. Аспарагин в CSF 2,3 µM преди лечението намалява до 1,1 µM на ден 7 и 0,6 µM на ден 28 от индукцията (вижте „Клинична ефикасност и безопасност“).

В проучване AALL07P4 фармакодинамичният ефект на Oncaspar е оценен при 47 оценени участници с високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, получавали интравенозно дози Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA във фазите на индукция и консолидиране. Плазмените концентрации на L-аспарагин намаляват под границата на анализа за количествено определяне до 24 часа след индукционната и първата консолидираща доза Oncaspar, като изчерпването се запазва приблизително две седмици. Концентрациите на аспарагин в CSF намаляват до 4-тия ден след индукционната доза и в голяма степен остават неустановими до 18-ия ден след прилагането.

Въз основа на резултатите от тези две проучвания доза Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA, прилагана интрамускулно (CCG-1962) и интравенозно (AALL07P4), осигурява поддържане на изчерпването на L-аспарагин в продължение на приблизително две седмици след прилагане.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Oncaspar са оценени въз основа на три клинични проучвания, в които Oncaspar инжекционен/инфузионен разтвор се използва в първата линия на лечение на ОЛЛ – проучване CCG-1962 при пациенти със стандартнорискова ОЛЛ; и проучване AALL07P4 при такива с високорискова ОЛЛ; в проучване DFCl 11-001 участват пациенти както със стандартнорискова, така и с високорискова ОЛЛ.

Ефикасността на Oncaspar при ОЛЛ при пациенти с рецидивирало/рефрактерно заболяване и анамнеза за предходна клинична алергична реакция към нативна L-аспарагиназа от *E. coli* се основава на сбор от 94 пациенти от шест открити проучвания (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 и ASP-001C/003C).

#### Първа линия (при пациенти с ОЛЛ, без свръхчувствителност към нативна L-аспарагиназа от *E. coli*)

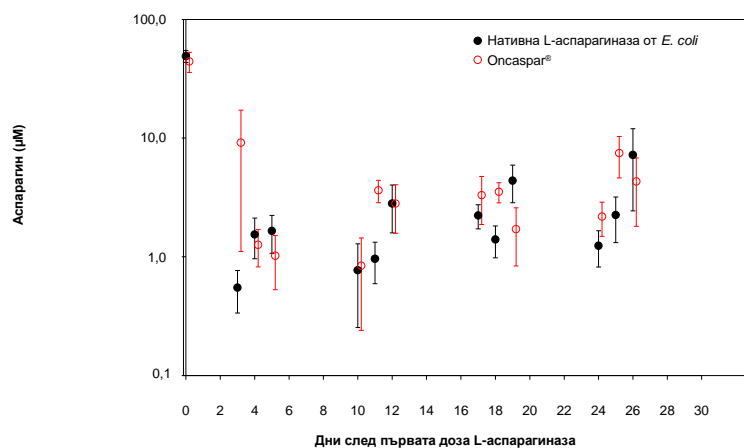
Безопасността и ефикасността на Oncaspar са оценени в открито, многоцентрово, рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване (проучване CCG-1962). В него 118 педиатрични пациенти на възраст от 1 до 9 години, с нелекувана преди това стандартнорискова ОЛЛ, са рандомизирани в съотношение 1:1 на Oncaspar или нативна L-аспарагиназа от *E. coli* като част от комбинирана терапия. Oncaspar е прилаган интрамускулно в доза 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA на ден 3 от 4-седмичната индукционна фаза и на ден 3 от всяка от двете 8-седмични фази на забавено интензифициране (DI). Нативната L-аспарагиназа от *E. coli* е прилагана интрамускулно в доза 6 000 U/m<sup>2</sup> BSA три пъти седмично с общо 9 дози през индукционната фаза и общо 6 дози през всяка от фазите на забавено интензифициране.

Първичното определяне на ефикасността се основава на демонстрирането на сходно (по величина и продължителност) изчерпване на аспарагина при рамената на Oncaspar и нативна L-аспарагиназа от *E. coli*. Посочената в протокола цел е постигането на изчерпване на аспарагина до серумна концентрация ≤1 µM. Делът на пациентите с такова ниво на изчерпване е сходен между двете рамена на проучването по време на всичките три фази на лечение в посочените в протокола времеви точки.

Във всички фази на лечението серумните концентрации на аспарагин се понижават до 4 дни след първата доза аспарагиназа във фазата на лечение и остават ниски в продължение на

приблизително 3 седмици както при рамото на Oncaspar, така и при това на нативна L-аспарагиназа от *E. coli*. Серумните концентрации на аспарагин през индукционната фаза са показани на фигура 1. Моделите на изчерпване на аспарагина в серума през двете фази на забавено интензифициране са сходни с този през индукционната фаза.

**Фигура 1: Средна ( $\pm$  стандартна грешка) серумна концентрация на аспарагин през индукционната фаза от проучване CCG-1962**



**Забележка:** Oncaspar (2 500 U/m<sup>2</sup> BSA интрамускулно) е прилаган на ден 3 от 4-седмичната индукционна фаза. Нативната L-аспарагиназа от *E. coli* (6 000 U/m<sup>2</sup> BSA интрамускулно) е прилагана 3 пъти седмично с 9 дози през индукционната фаза.

Концентрациите на аспарагин в CSF са определени при 50 пациенти през индукционната фаза. Аспарагинът в CSF се понижава от средна концентрация 3,1 µM преди лечението до 1,7 µM на ден 4  $\pm$  1 и 1,5 µM на ден 25  $\pm$  1 след приложението на Oncaspar. Тези находки са сходни с наблюдаваните в рамото на лечение с нативна L-аспарагиназа от *E. coli*.

Преживяемостта без събития (EFS) за рамената на Oncaspar и нативна L-аспарагиназа от *E. coli* е обобщена в таблица 2. Проучване CCG-1962 не е планирано за оценка на разликите в EFS.

**Таблица 2: Преживяемост без събития на 3-тата, 5-ата и 7-ата година (проучване CCG-1962)**

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

В проучване CCG-1962 най-честите нежелани реакции са инфекции, включително две животозастрашаващи (по 1 пациент във всяко рамо). Като цяло честотата и видът на нежеланите реакции от степен 3 и 4 са сходни между двете групи на лечение. При двама пациенти в рамото на Oncaspar има алергични реакции през 1-вата фаза на забавено интензифициране (DI) (DI № 1) (алергична реакция от степен 1 и уртикария от степен 3).

Проведено е пилотно проучване при новодиагностицирани пациенти на възраст от 1 до < 31 години с високорискова прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ (проучване AALL07P4). То е открито, контролирано, рандомизирано проучване за сравняване на изпитван пегилиран аспарагиназен продукт с Oncaspar като компонент на полихимиотерапия при лечение на ОЛЛ от първата линия. Критериите за левкоцитите (WBC) са: а) възраст 1 – 10 години: WBC

$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ; б) възраст 10 – 30 години: всякакъв брой WBC; в) предходна стероидна терапия: всякакъв брой WBC. Не се допуска предходна цитотоксична химиотерапия с изключение на стероиди и интратекален цитарабин. В това проучване са включени общо 166 пациенти – 54 пациенти са рандомизирани на лечение с  $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2$  BSA Oncaspar, а 111 пациенти – на изпитвания пегилиран аспарагиназен продукт. Oncaspar е прилаган интравенозно в доза  $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2$  BSA през фазите на индукция, консолидиране, забавено интензифициране и междинно поддържане при пациенти с високорискова ОЛЛ, приемащи разширена терапия „Берлин-Франкфурт-Мюнстер“. Процентът на пациентите в рамото на лечение с Oncaspar, които са имали оценен негативен статус на минималното остатъчно заболяване (minimal residual disease, MRD) ( $< 0,1\%$  левкемични клетки в костния мозък) на ден 29 от индукцията, е  $80\%$  (40/50). На 4-ата година EFS и общата преживяемост (OS) за рамото на лечение с Oncaspar са съответно  $81,8\%$  (95% CI 62,9 – 91,7%) и  $90,4\%$  (95% CI 78,5 – 95,9 %). Като цяло при групата, приемаща Oncaspar, степента на свръхчувствителност от всякаква степен е  $5,8\%$ , анафилактичните реакции –  $19,2\%$  и панкреатитът –  $7,7\%$ . Фебрилната неутропения от степен 3 или повече е  $15,4\%$ .

Проучване DFCI 11-001, провеждано от Раковия институт Dana-Farber (Dana-Farber Cancer Institute, DFCI), е продължаващо, активно-контролирано, рандомизирано, многоцентрово проучване на интравенозен изпитван пегилиран аспарагиназен продукт *спрямо* Oncaspar при деца и юноши на възраст от 1 до  $< 22$  години с новодиагностицирана ОЛЛ, лекувани като е използвана терапевтичната основа на консорциума по ОЛЛ на DFCI. Рандомизирани са общо 239 пациенти, 237 от които са лекувани с лекарството по проучването (146 мъже и 91 жени), а 119 от тях (115 с диагноза ОЛЛ) са лекувани с Oncaspar  $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2$ . Лечението се прилага по време на фазата на индукция (ден 7), след което – на всеки 2 седмици, формиращи общо 30-седмична слединдукционна терапия. Рандомизирането на пациентите е стратифицирано по рискови групи (стандартен/висок/много висок риск), включващи както В-, така и Т-клетъчна ОЛЛ. Процентът на пациентите в рамото на Oncaspar с оценено ниско MRD ( $< 0,001$  откриваемо заболяване) на ден 32 е  $87,9\%$  (80/91). В това проучване едногодишната EFS е  $98,0$  [95% CI 92,3; 99,5]; едногодишната OS е  $100$  [95% CI 100, 100].

#### Пациенти с ОЛЛ, свръхчувствителни към нативна L-аспарагиназа от E. coli

Oncaspar е оценен при рецидивирани/рефрактерни хематологични заболявания в шест открити проучвания. При тях общо 94 пациенти с диагноза ОЛЛ и анамнеза за предходна клинична алергична реакция към нативна L-аспарагиназа от *E. coli* приемат Oncaspar. Един пациент получава дози Oncaspar от  $250$  и  $500\ \text{U}/\text{m}^2$  BSA интравенозно. Останалите пациенти са лекувани с  $2\ 000$  или  $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2$  BSA, приложени интрамускулно или интравенозно. Пациентите получават Oncaspar като самостоятелно средство или в комбинация с полихимиотерапия. Като цяло в пет проучвания, анализирани въз основа на 65 пациенти с ОЛЛ, с експозиция на Oncaspar, при използване на най-високия терапевтичен отговор през цялото проучване, пълна ремисия е наблюдавана при 30 пациенти (46%), частична – при 7 пациенти (11%) и хематологично подобрене – при 1 пациент (2%). В другото проучване при 29 свръхчувствителни пациенти с ОЛЛ, приемали Oncaspar, 11 пациенти са оценени по отношение на отговора по време на индукцията. От тях при 3 пациенти (27%) се постига пълна ремисия, при 1 пациент (9%) има частична ремисия, при 1 пациент (9%) – хематологично подобрене и при 2 пациенти (18%) – терапевтична ефикасност. Терапевтичната ефикасност се определя като клинично подобрене, което не отговаря на критериите за другите благоприятни изходи. През фазата на поддържане са оценени 19 пациенти, като при 17 пациенти (89%) се постига пълна ремисия и при 1 пациент (5%) – терапевтична ефикасност.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на Oncaspar се основават на аспарагиназната активност, измерена чрез ензимно изследване след интрамускулно (CCG 1962) и интравенозно (AALL07P4, DFCI 11 001) приложение.

В проучване CCG-1962 средната аспарагиназна активност достига максимална стойност 1 U/ml на ден 5 след инжектирането. Средният полуживот след абсорбиране от мястото на инжектиране е 1,7 дни, а елиминационният полуживот е 5,5 дни. Обемът на разпределение в стационарно състояние и клирънсът са изчислени съответно 1,86 l/m<sup>2</sup> и 0,169 l/m<sup>2</sup> на ден.

В проучване AALL07P4 ФК параметри след интравенозно приложение на единична доза 2 500 U/m<sup>2</sup> по време на фазата на индукция са изчислени чрез некомпартментен ФК анализ след вземане на последователни плазмени проби и са представени в таблица 3 (вижте точка 5.1). C<sub>max</sub> и AUC на Oncaspar има тенденция за понижаване при мъже, участници с по-голям ИТМ и участници > 10 години. По време на фазата на индукция след еднократна интравенозна доза Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> се запазва активност на аспарагиназата ≥ 0,1 U/ml за период до 18 дни след прилагането при 95,3% от участниците.

**Таблица 3: Фармакокинетични параметри след единична интравенозна доза Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA по време на индукция (N=47; проучване AALL07P4)**

ФК параметри	Аритметична средна (SD)
C <sub>max</sub> (mU/ml)*	1638 (459,1)
T <sub>max</sub> (часове)*	1,25 (1,08, 5,33) <sup>†</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (mU·ден/ml)*	14810 (3555)
AUC <sub>0-∞</sub> (mU·ден/ml) <sup>‡</sup>	16570 (4810)
t <sub>1/2</sub> (дни) <sup>‡</sup>	5,33 (2,33)
CL (l/ден) <sup>‡</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>‡</sup>	1,95 (1,13)

\* N=47 оценени участници.

<sup>†</sup> Медиана (10-и, 90-и перцентили).

<sup>‡</sup> N= 46 оценени участници

В проучване DFCI 11-001 са направени оценки на активността на аспарагиназа след единична интравенозна доза Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA по време на фазата на индукция и на всеки две седмици в периода след фазата на индукция (вж. точка 5.1). По време на фазата на индукция аспарагиназната активност в плазмата ≥ 0,1 U/ml се запазва за период от 18 дни след приложението при 93,5% от участниците. В слединдукционната фаза минимална активност на аспарагиназата над 0,4 U/ml се запазва при 100% от участниците от седмица 7 до седмица 25. Тези резултати показват, че когато Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA се прилага като единична и многократни дози на всеки две седмици, клинично значимата активност на аспарагиназата се запазва през целия интервал на прилагане (т.е. две седмици).

Пациенти с новодиагностицирана ОЛЛ приемат еднократна интрамускулна инжекция Oncaspar (2 500 U/m<sup>2</sup> BSA) или нативна аспарагиназа от *E. coli* (25 000 U/m<sup>2</sup> BSA) или от *Erwinia* (25 000 U/m<sup>2</sup> BSA). Плазменият елиминационен полуживот на Oncaspar е статистически значимо по-дълъг (5,7 дни) отколкото тези на нативната аспарагиназа от *E. coli* (1,3 дни) и *Erwinia* (0,65 дни). Незабавната смърт на левкемичните клетки *in vivo*, измерена посредством родаминова флуоресценция, е една и съща за всичките три L-аспарагиназни препарата.

Пациенти с ОЛЛ и няколко рецидива са лекувани с Oncaspar или нативна аспарагиназа от *E. coli* като част от индукционна терапия. Oncaspar е прилаган интрамускулно в доза 2 500 U/m<sup>2</sup> BSA на 1-вия и 15-ия ден от индукцията. Средният плазмен полуживот на Oncaspar е 8 дни при пациентите без свръхчувствителност (AUC 10,35 U/ml/ден) и 2,7 дни при тези със свръхчувствителност (AUC 3,52 U/ml/ден).

#### Специални популации

Контролираните проучвания не са имали за цел официално да оценят фармакокинетиката на Oncaspar при специални популации. Популационна фармакокинетична оценка на Oncaspar въз основа на данни от проучвания AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) и CCG-1962 (i.m.) установява, че клирънсът (линеен и при насищане) се повишава приблизително пропорционално на BSA, а обемът на разпределение се повишава пропорционално на BSA в

малко по-голяма степен. При този анализ не са установени клинично значими разлики във ФК характеристики между участниците от мъжки и женски пол.

Въздействието на бъбречното и чернодробното увреждане върху ФК на Oncaspar не е оценено. Тъй като пегаспаргазата е протеин с високо молекулно тегло, тя не се екскретира чрез бъбреците и не се предвижда промяна на фармакокинетиката на Oncaspar при пациентите с бъбречно увреждане.

Тъй като протеолитичните ензими, отговарящи за метаболизма на Oncaspar, са повсеместно разпространени в тъканите, точната роля на черния дроб не е известна. Не се очаква обаче нарушение на чернодробната функция да предизвика клинично значими проблеми при употребата на Oncaspar.

Няма данни относно пациентите в старческа възраст.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничната сравнимост на фармакокинетиката/фармакодинамиката между двете лекарствени форми на Oncaspar, инжекционен/инфузионен разтвор и прах за разтвор, е установена при кучета след единични многократно прилагани дози (500 U/kg) чрез интравенозен път на въвеждане. Посочените по-долу проучвания са проведени с лекарствената форма инжекционен/инфузионен разтвор.

#### Остра токсичност

Само много високи дози пегаспаргаза, приложени на мишки интраперитонеално като единична доза (25 000 – 100 000 U/kg телесно тегло), причиняват смърт при 14% от всички третирани мишки. При същите дози се наблюдава лека хепатотоксичност. Нежеланите реакции са загуба на телесно тегло, пилоерекция и понижена активност. Пониженото тегло на далака може да е признак за потенциален имunosупресиращ ефект на третирането.

Пегаспаргазата се понася добре при плъхове и кучета, когато се прилага интравенозно в единични дози до 500 U/kg телесно тегло.

#### Токсичност при многократно прилагане

В 4-седмично проучване при плъхове, третирани с пегаспаргаза в доза 400 U/kg/ден интраперитонеално, се стига до спад в приема на храна и телесното тегло в сравнение с контролната група.

В 3-месечно проучване при мишки с пегаспаргаза в дози до 500 U/kg интраперитонеално или интрамускулно се стига до леки хепатоцелуларни изменения само при най-високата интраперитонеална доза.

При кучета, третирани с пегаспаргаза в доза 1200 U/kg седмично в продължение на 2 седмици, се наблюдава временно потискане на наддаването на телесното тегло и временно понижаване на общия брой левкоцити. При едно от четири кучета се проявява повишена активност на серумната глутаматпируваттрансминаза.

#### Имуногенност

Не се наблюдава имуногенен отговор в 12-седмично проучване при мишки, на които пегаспаргаза е прилагана ежеседмично в доза 10,5 U/мишка интрамускулно или интраперитонеално.

#### Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност с пегаспаргаза.

Проучванията за ембриотоксичност с L-аспарагиназа са показали данни за тератогенен потенциал при плъхове, третирани от 6-ия до 15-ия ден от бременността, с ниво без наблюдаван



ефект (NOEL) по отношение на тератогенни ефекти 300 U/kg интравенозно. При зайци дози от 50 или 100 U/kg интравенозно на 8-ия и 9-ия ден от бременността водят до жизнеспособни фетуси с вродени малформации. Не е определено NOEL. При дози в терапевтичния диапазон се наблюдават множество малформации и ембриолетални ефекти. Не са провеждани изследвания за ефекта върху фертилитета и пери- и постнаталното развитие.

#### Карциногенност, мутагенност, фертилитет

Не са провеждани дългосрочни изследвания за карциногенност или проучвания за ефекта върху фертилитета при животни с пегаспаргаза.

Пегаспаргазата не е мутагенна при теста на Ames с щамове на *Salmonella typhimurium*.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Динатриев фосфат хептахидрат  
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат  
Натриев хлорид  
Захароза  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон:  
3 години.

#### Реконституиран разтвор

Химичната и физична работна стабилност е установена за срок от 24 часа под 25°C. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на реконституиране изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията на съхранение на готовия за прилагане разтвор са отговорност на потребителя.

#### Разреден разтвор

Доказана е химична и физична стабилност при употреба на разределения разтвор за 48 часа при 2-8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периода на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не надвишават 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).  
Да не се замразява.

За условията на съхранение на реконституирания и разределения лекарствен продукт вж. точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от кварцово стъкло тип I със запушалка от хлоробутилов еластомер и капачка с 20 mm алуминиева отчупваща се обкатка, съдържащ 3 750 U пегаспаргаза.

Опаковка по 1 флакон.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт може да предизвика дразнене при контакт. Затова работата с праха и приложението му трябва да се извършват с особено внимание. Трябва да се избягва вдишване на изпаренията и контакт с кожата и лигавиците, особено очите. Ако лекарственият продукт попадне в контакт с очите, кожата или лигавиците, промийте веднага обилно с вода в продължение на най-малко 15 минути.

Opocaspar трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно след реконституиране на продукта. Прахът трябва да се реконституира с 5,2 ml вода за инжекции преди прилагане (вж. точка 4.2).

### Инструкции за работа

1. Персоналът трябва да е обучен как да работи и да прехвърля лекарствения продукт (бременни жени от персонала не трябва да се допускат до работа с този лекарствен продукт).
2. Трябва да се прилага асептична техника.
3. Трябва да се спазват процедурите за правилна работа с антинеопластични средства.
4. Препоръчва се употреба на ръкавици за еднократна употреба и защитно облекло по време на работа с Opocaspar.
5. Всички консумативи, използвани за прилагане или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в сакове за високорискови отпадъци за инсинерация при висока температура.

### Реконституиране

1. Инжектират се 5,2 ml вода за инжекции във флакона, като се използва спринцовка и игла 21 G.
2. Флаконът трябва да се завърти леко до реконституиране на праха.
3. След реконституиране разтворът трябва да е бистър, безцветен и без видими чужди частици. Да не се използва, ако реконституираният разтворът е мътен или ако се е образувала утайка. Да не се разклаща.
4. Разтворът трябва да се използва до 24 часа след реконституирането като се съхранява под 25°C.

### Прилагане

1. Парентералните лекарствени продукти трябва да се огледат за наличие на видими частици преди прилагане. Трябва да се използва само разтвор, който е бистър, безцветен и без видими чужди частици.
2. Лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно. Разтворът трябва да се прилага бавно.  
За интрамускулна инжекция обемът не трябва да надвишава 2 ml при деца и юноши и 3 ml при възрастни.  
За интравенозно приложение реконституираният разтвор трябва да се разреди в 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или в 5% глюкозен разтвор. Разреденият разтвор може да се приложи в продължение на 1 до 2 часа, заедно с вече включена инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml или 5% глюкоза. Не прилагайте инфузионно други лекарствени продукти през същата интравенозна система по време на приложението на Opocaspar (вж. точка 4.2).

След разреждане разтворът трябва да се използва веднага. Ако не е възможно да се използва веднага, разреженият разтвор може да се съхранява при 2°C – 8°C за не повече от 48 часа (вж. точка 6.3).

#### Изхвърляне

Opcaspar е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1070/002

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2016 г.  
Дата на последно подновяване: 20 ноември 2020 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 05/2024 г.**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Exelead, Inc.  
6925 Guion Road  
Indianapolis  
Indiana 46268  
САЩ

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Франция

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Постмаркетингово проучване за ефикасност (ПМПЕ): За допълнително определяне на ефикасността и безопасността на Oncaspar при пациенти с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия ПРУ трябва да подаде резултатите от проучване SAALL-F01 – проспективно, многоцентрово, кохортно проучване за оценка на употребата на Oncaspar в първата линия на лечение на деца и юноши с ОЛЛ съвместно с полихимиотерапия.</p> <p>Докладът от клиничното проучване трябва да се подаде до:</p>	<p>22 септември 2027 г.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Opacapar 750 U/ml прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
пегаспаргаза

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 3 750 U пегаспаргаза.  
След реконституиране 1 ml разтвор съдържа 750 U пегаспаргаза (750 U/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Динатриев фосфат хептахидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид,  
захароза и натриев хидроксид и хлороводородна киселина (за корекция на рН).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
1 флакон с 3 750 U пегаспаргаза

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно или интрамускулно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След реконституиране разтворът трябва да се използва веднага.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Предупреждение: специални инструкции за работа (вижте листовката)

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1070/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Opocaspar 750 U/ml прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
пегаспаргаза  
За интравенозно или интрамускулно приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

3 750 U

**6. ДРУГО**