

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Crisantaspase Porton Biopharma, 10 000 IU, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 10 000 IU kryzantaspazy (L-asparaginazy pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Jedną jednostkę aktywności asparaginazy definiuje się jako ilość enzymu, która katalizuje hydrolizę jednego mikromola L-asparaginy na minutę przy pH wynoszącym 8,6 i temperaturze 37°C.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Biały, liofilizowany proszek we fiolce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Crisantaspase Porton Biopharma stosuje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie dzieci, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na asparaginazę pochodzącą z *E. coli* albo pegylowaną asparaginazę pozyskiwaną z *E. coli*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 25 000 IU/m² pc. podawanych domięśniowo albo dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) przez dwa tygodnie w celu zastąpienia każdej dawki pegaspargazy albo każdego cyklu leczenia asparaginazą.

Leczenie można dodatkowo dostosować do protokołu lokalnego.

Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy obserwowane u dzieci optymalna dawka kryzantaspazy może się różnić w zależności od pacjenta. Zaleca się więc monitorowanie aktywności asparaginazy w celu indywidualnego dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie jest takie samo u dzieci i u dorosłych.

Sposób podawania

Roztwór produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma można podawać dożylnie albo we wstrzyknięciu domięśniowym.

W przypadku infuzji dożylniej sporządzony roztwór produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma zaleca się dodatkowo rozcieńczyć w 100 ml roztworu soli fizjologicznej i podawać przez 1–2 godziny.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Stwierdzona w wywiadzie ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Występujące w przeszłości lub obecnie ciężkie zapalenie trzustki związane z leczeniem L-asparaginazą.
- Występujące obecnie zapalenie trzustki niezwiązane z leczeniem L-asparaginazą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych w dokumentacji pacjenta należy czytelnie zapisać (lub określić) nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

Podawanie produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma może powodować reakcje nadwrażliwości (reakcje na infuzję/wstrzyknięcie), w tym reakcje w postaci anafilaksji.

Ciężkie reakcje są częste.

Reakcje występują po podaniu pierwszej dawki lub kolejnych dawek.

Reaktywność krzyżowa między kryzantaspazą (L-asparaginazą pochodzącą z *Erwinia chrysanthemi*) a L-asparaginazą pochodzącą z *E. coli* jest niewielka albo nie występuje wcale.

Reakcje obejmują:

- reakcje ograniczone do miejsca lub wokół miejsca podania domięśniowego albo dożylnego; oraz
- inne reakcje, w tym:
 - reakcje z objawami charakterystycznymi dla reakcji anafilaktycznej; oraz
 - reakcje, którym towarzyszy gorączka (patrz punkt 4.8).

Reakcje mogą rozpocząć się podczas podawania albo zaraz po podaniu produktu leczniczego.

U większości pacjentów reakcje miejscowe i inne niż miejscowe występują w ciągu pierwszych 24 godzin. Późniejszy początek reakcji zgłaszano dwa lub więcej dni po podaniu domięśniowym produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma.

Mimo że anafilaksja występuje niezbyt często, podczas podawania produktu leczniczego muszą być dostępne możliwości leczenia anafilaksji, takie jak epinefryna, dożylne glikokortykosteroidy i tlen. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie produktem leczniczym Crisantaspase Porton Biopharma (patrz punkt 4.3).

Jeśli pacjent przyjął określoną L-asparaginazę w ramach schematu leczenia, późniejsze ponowne leczenie tą samą L-asparaginazą (np. stosowanie jej w późniejszej fazie konsolidacji) wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych. Reakcje alergiczne na asparaginazę pochodzącą z *Erwinia* u pacjentów z wcześniejszą nadwrażliwością na *E. coli* zgłaszano u 3–34% pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Zapalenie trzustki

Leczenie L-asparaginazą, w tym kryzantaspazą, może powodować zapalenie trzustki. Zapalenie trzustki wywołane L-asparaginazą może ograniczać się do objawów biochemicznych lub radiologicznych, może postępować do zapalenia trzustki z objawami klinicznymi i mieć ciężki

przebieg (patrz punkt 4.8). Zgłaszano zakończony zgonem przypadek zapalenia trzustki wywołany produktami zawierającymi L-asparaginazę, w tym kryzantaspazą.

Pacjentów należy dokładnie monitorować w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów toksyczności trzustkowej oraz poinstruować ich, aby natychmiast zgłaszali potencjalne objawy podmiotowe zapalenia trzustki. W przypadku objawów klinicznych wskazujących na zapalenie trzustki należy oznaczyć poziom aktywności amylazy i lipazy w surowicy. U pacjentów leczonych L-asparaginazą zwiększony poziom aktywności amylazy i lipazy w surowicy może występować z opóźnieniem, w niewielkim stopniu albo wcale.

W przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Crisantaspase Porton Biopharma (patrz punkt 4.3).

Znaczna hipertrójglicerydemia może przyczyniać się do wystąpienia zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia pierwszych objawów klinicznych zapalenia trzustki oraz wykrycia torbieni rzekomej trzustki kilka miesięcy po podaniu ostatniej dawki L-asparaginazy. Pacjentów należy monitorować w kierunku późnych objawów przedmiotowych zapalenia trzustki.

Podczas leczenia L-asparaginazą zgłaszano występowanie przewlekłego zapalenia trzustki jak również przewlekłej niewydolności trzustki (niewydolności zewnątrzwydzielniczej obejmującej np. nieprawidłowe wchłanianie; przewlekłą nietolerancję glukozy/cukrzycę).

Nietolerancja glukozy

Leczenie L-asparaginazą, w tym kryzantaspazą, może powodować nietolerancję glukozy oraz potencjalnie ciężką hiperglikemię.

U niektórych pacjentów zgłaszano kwasicę ketonową.

Pacjentów należy monitorować w kierunku wystąpienia hiperglikemii i potencjalnych powikłań. W celu leczenia hiperglikemii może być konieczne podanie insuliny oraz przerwanie leczenia L-asparaginazą.

Zaburzenia krzepnięcia

Podawanie L-asparaginazy, w tym kryzantaspazy, prowadzi do obniżonej syntezy białek koagulacyjnych, antykoagulacyjnych i fibrynolitycznych, nieprawidłowych czasów krzepnięcia oraz klinicznych objawów zaburzeń krzepnięcia krwi, co może spowodować poważne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i krwawienia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów *można* przeprowadzić, przed rozpoczęciem leczenia, rutynowe badanie parametrów krzepnięcia, w tym czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny, stężenia fibrynogenu i stężenia antytrombiny III; parametry te należy regularnie monitorować w trakcie leczenia. Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych. W przypadku wystąpienia istotnych objawów koagulopatii, oprócz innych interwencji wskazanych z przyczyn klinicznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Crisantaspase Porton Biopharma do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić zgodnie z protokołem lokalnym, jeśli korzyści dalszego podawania produktu leczniczego przewyższają ryzyko ponownego narażenia.

Działanie na wątrobę

Leczenie L-asparaginazą, w tym kryzantaspazą, może powodować lub pogarszać uszkodzenie/zaburzenia czynności wątroby (w tym zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny, stłuszczenie wątroby i niewydolność wątroby). Ponadto L-asparaginaza redukuje syntezę białek w wątrobie, prowadząc do np. hipoalbuminemii (patrz również „Zaburzenia krzepnięcia” i punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy regularnie monitorować czynność wątroby. Patrz także punkt 4.5.

W przypadku ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma do całkowitego bądź prawie całkowitego ustąpienia działań niepożądanych. Leczenie można wznowić wyłącznie przy bardzo ścisłym monitorowaniu.

Zaburzenia neurologiczne

Podczas leczenia jakąkolwiek asparaginazą, w tym kryzantaspazą, rzadko może wystąpić toksyczny wpływ na OUN, w tym encefalopatia, napady oraz depresja OUN, jak również zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES; patrz punkt 4.8).

PRES w badaniu metodą rezonansu magnetycznego charakteryzuje się odwracalnymi (trwającymi od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami/obrzękami, głównie w tylnej części mózgu. Objawy PRES z zasady obejmują podwyższone ciśnienie krwi, napady, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego oraz ostre zaburzenia widzenia (głównie ślepotę korową lub niedowidzenie połowicze jednoimienne). Nie jest jasne, czy PRES jest powodowany przez asparaginazę, leczenie towarzyszące czy choroby podstawowe. PRES należy leczyć objawowo, łącznie z leczeniem wszelkich napadów. Może być konieczne przerwanie stosowania lub zmniejszenie podawanych jednocześnie dawek immunosupresyjnych produktów leczniczych. Należy zasięgnąć porady specjalisty.

Ze względu na to, że ewentualne wystąpienie hiperamonemii może powodować lub przyczyniać się do wystąpienia toksycznego wpływu na OUN, zaleca się badanie stężenia amoniaku w surowicy u pacjentów, u których wystąpił toksyczny wpływ na OUN. U pacjentów, u których wystąpiły objawy, należy włączyć odpowiednie leczenie.

Zgłaszano zakończony zgonem przypadek toksycznego wpływu na OUN wywołanego L-asparaginazą.

Zaburzenia czynności nerek

Schemat chemioterapii może powodować albo nasilać zaburzenia czynności nerek.

Immunosupresja, zakażenia

Zgłaszano działanie immunosupresyjne L-asparaginazy w eksperymentach na zwierzętach. Należy wziąć to pod uwagę, gdyż produkt leczniczy Crisantaspase Porton Biopharma stosuje się jednocześnie z innymi lekami, które mogą obniżać odpowiedź immunologiczną i zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Crisantaspase Porton Biopharma powinni podawać wyłącznie lekarze specjalizujący się w leczeniu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego.

Produkt leczniczy Crisantaspase Porton Biopharma zawiera sód i glukozę

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

Ten produkt leczniczy zawiera 5 mg glukozy na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji.

Przed podaniem asparaginazy nie należy mieszać jej z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie kryzantaspazy i produktów leczniczych wpływających na czynność wątroby może dodatkowo zwiększyć ryzyko wystąpienia zmian w parametrach czynności wątroby (np. zwiększenia aktywności ASAT i ALAT i zwiększenia stężenia bilirubiny).

- Metotreksat, cytarabina

Dane niekliniczne wskazują, że wcześniejsze albo jednoczesne podanie L-asparaginazy osłabia działanie metotreksatu i cytarabiny. Podanie L-asparaginazy po podaniu metotreksatu albo cytarabiny skutkuje synergizmem działania. Wpływ kliniczny zależnego od kolejności podania L-asparaginazy na skuteczność metotreksatu i cytarabiny jest nieznany.

Kryzantaspaza działa również jako „czynnik ratunkowy”, jeżeli zostanie podana w ciągu 24 godzin po podaniu dużej dawki metotreksatu.

- **Prednizon**

Podanie kryzantaspazy w skojarzeniu z prednizonem albo bezpośrednio przed podaniem prednizonu może wiązać się ze zwiększeniem toksyczności (może występować zwiększone ryzyko zmian dotyczących parametrów krzepnięcia, takich jak zmniejszenie stężenia fibrynogenu i stężenia antytrombiny III).

- **Winkrystyna**

Podanie kryzantaspazy jednocześnie z winkrystyną albo bezpośrednio przed podaniem winkrystyny może wiązać się ze zwiększeniem toksyczności i ryzyka wystąpienia anafilaksji.

- **Imatynib**

Zgłaszano, że stosowanie imatynibu jednocześnie z L-asparaginazą może się wiązać ze zwiększeniem toksycznego wpływu na wątrobę. Jednoczesne stosowanie imatynibu wymaga więc zastosowania szczególnych środków ostrożności.

Interakcje farmakokinetyczne

Kryzantaspaza może wpływać na interpretację badań czynności tarczycy ze względu na istotne zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (ang. *thyroxine-binding globulin*, TBG) w surowicy (patrz także „Działania niepożądane”).

Podczas podawania L-asparaginazy, w tym kryzantaspazy, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z produktami leczniczymi, na których parametry farmakokinetyczne wpływają zmiany w czynności wątroby albo stężeniu białek w osoczu wywołane przez L-asparaginazę.

W przypadku wystąpienia nefropatii moczanowej zaleca się podanie allopurynolu, aby zredukować hiperurykemię.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W celu uzyskania informacji dotyczących wpływu związanego z jednoczesnym stosowaniem chemioterapii należy zapoznać się z ChPL danego chemioterapeutyku.

Ciąża:

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania L-asparaginazy u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano teratogenność (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma nie zaleca się stosować podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym oraz u mężczyzn, którzy chcą spłodzić dziecko i nie stosują metod antykoncepcji, chyba że leczenie jest wyraźnie wskazane.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy L-asparaginaza przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania L-asparaginazy u zwierząt. Nie można wykluczyć ryzyka u dzieci karmionych piersią, dlatego też nie należy stosować produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma w okresie karmienia piersią.

Płodność:

Wpływ kryzantaspazy na płodność jest nieznany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma dostępnych danych. W przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę potencjalną depresję OUN, nudności i wymioty.

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dwa najczęściej występujące działania niepożądane to:

- nadwrażliwość, w tym pokrzywka, gorączka, skurcz oskrzeli, ból stawów, obrzęk naczyń ruchowy, niedociśnienie, inne reakcje alergiczne lub wstrząs anafilaktyczny. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, leczenie należy natychmiast przerwać i go nie wznawiać (patrz punkt 4.4);
- zaburzenia krzepnięcia krwi wynikające z zaburzenia syntezy białek są drugą najczęściej występującą klasą działań niepożądanych. Zaburzenia krzepnięcia będące wynikiem zmniejszenia liczby czynników krzepnięcia i inhibitorów krzepnięcia (takich jak antytrombina III, białko C i S), hipofibrynogenemii, wydłużonego czasu protrombinowego, wydłużonego czasu częściowej tromboplastyny oraz zmniejszenia stężenia plazminogenu mogą prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Zgłaszano zakrzepicę naczyń krwionośnych obwodowych, płucnych lub ośrodkowego układu nerwowego, która potencjalnie może prowadzić do zgonu lub wiązać się z rezydualnymi opóźnionymi skutkami w zależności od miejsca niedrożności. Inne czynniki ryzyka przyczyniające się do zaburzeń krzepnięcia krwi obejmują samą chorobę, jednoczesne leczenie steroidami i stosowane centralne cewniki żyłne (patrz punkt 4.4.).

Działania niepożądane są z zasady odwracalne.

b) Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące działań niepożądanych w Tabeli 1 uzyskano w ramach trzech badań klinicznych (100EUSA12, ALL07P2 i Erwinaze Master Treatment Protocol [EMTP]), w których stosowano kryzantaspazę u 1028 pacjentów (głównie dzieci i młodzieży), z których większość chorowała na białaczkę limfoblastyczną, jak również z danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu kryzantaspazy i innych preparatów zawierających L-asparaginazę do stosowania u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Niektóre z poniższych działań niepożądanych powiązuje się ze stosowaniem schematów chemioterapii wielolekowej (np. reakcje spowodowane przez zahamowanie czynności szpiku kostnego i zakażenia).

Definicje częstości: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/posocznica ^{1,2}	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia (w tym neutropenia) ³	Bardzo często
	Małopłytkowość ³	Bardzo często
	Niedokrwistość ³	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna ³	Bardzo często
	Pancytopenia	Często
	Niedokrwistość hemolityczna	Nieznana

Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (niewystępujące w miejscu ani wokół miejsca podania)*	Bardzo często
	Anafilaksja	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperlipidemia, w tym zwiększone stężenie cholesterolu i hipertrójglicerydemia	Bardzo często
	Utrata masy ciała ⁴	Bardzo często
	Hiperglikemia	Bardzo często
	Cukrzycowa kwasica ketonowa	Niezbyt często
	Hiperamonemia	Niezbyt często
	Wtórna niedoczynność tarczycy	Nieznana
	Jadłowstręt	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia ⁵	Często
	Afazja ⁶	Często
	Omamy ⁶	Często
	Stan splątania ⁶	Często
	Ból głowy ⁶	Często
	Senność ⁵	Niezbyt często
	Niedowład ⁶	Niezbyt często
	Zawroty głowy ⁶	Niezbyt często
	Napady drgawkowe ⁵	Niezbyt często
	Śpiączka ⁵	Niezbyt często
	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)*	Rzadko
	Senność ⁵	Nieznana
	Pobudzenie ⁶	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Żylne i tętnicze zdarzenia zakrzepowe, zatorowe i niedokrwienne ^{2,7}	Często
	Krwotok ²	Często
	Niedociśnienie	Niezbyt często
	Nadciśnienie tętnicze	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki*, ^{2,8}	Często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często

	Biegunka	Często
	Ból brzucha/dyskomfort w jamie brzusznej	Często
	Zapalenie ślinianki przyusznej	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatotoksyczność	Bardzo często
	• Stłuszczenie wątroby	Niezbyt często
	• Niewydolność wątroby	Rzadko
	• Żółtaczka cholestatyczna	Nieznana
	• Hepatomegalia	Nieznana
	Hipoproteinemia	Nieznana
	Hipoalbuminemia ⁹	Nieznana
	Zwiększona retencja bromosulfaleiny	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka ²	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe ¹⁰	Bardzo często
	Odczynowe zapalenie stawów	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nefrotoksyczność	Niezbyt często
	Białkomocz	Nieznana
	Ostra niewydolność nerek	Nieznana
	Nefropatia moczanowa	Nieznana
	Zaburzenia czynności nerek	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej	Często
	Gorączka	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i miejscowe reakcje nadwrażliwości ¹¹ , w tym reakcje o późnym początku ¹²	Często
	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie ilości białek koagulacyjnych, antykoagulacyjnych i fibrynolitycznych ¹³	Bardzo często
	Nieprawidłowy czas krzepnięcia ¹⁴	Bardzo często
	Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej	Bardzo często

	Zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę	Nieznana
*Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”		
1	W tym na przykład zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze i oportunistyczne.	8 W tym martwicze i krwotoczne oraz powodujące tworzenie się torbieli rzekomych.
2	W tym zakończone zgonem.	9 Hiperalbuminemia może wywoływać objaw w postaci obrzęku obwodowego.
3	Spowodowane przez zahamowanie czynności szpiku kostnego.	10 W tym bóle mięśniowe, bóle stawów i bóle kończyn.
4	Zgłaszano również znaczny spadek masy ciała (>20%).	11 W tym pokrzywka, wysypka na skórze, świąd, rumień, ból, obrzęk, stwardnienie w miejscu podania.
5	Możliwie wtórne wobec pierwotnego działania niepożądanego takiego jak hiperglikemia, hiperamonemia, encefalopatia, posocznica, incydent mózgowy, reakcje nadwrażliwości albo działania innego leku towarzyszącego.	12 W przypadku innych produktów zawierających L-asparaginazę zgłaszano opóźnioną miejscową reakcję skórną obejmującą pęcherze.
6	W przypadku innych produktów zawierających L-asparaginazę zgłaszano neurotoksyczność niezwiązaną z podstawowym stanem klinicznym.	13 W przypadku kryzantaspazy udokumentowano następujące objawy: obniżone stężenie antytrombiny III, aktywność białka C i białka S, obniżone stężenie fibrynogenu.
7	W tym związane z krwią obwodową, płucami, mózgiem (np. zakrzepica zatok), sercem (np. zawał serca), jelitami, nerkami i wątrobą.	Zmniejszone stężenie plazminogenu zgłaszano w przypadku L-asparaginazy uzyskiwanej z <i>E. Coli</i> .
		14 W tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji.

c) Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

W tym reakcje odpowiadające reakcjom anafilaktycznym (np. niedociśnienie, skurcz oskrzeli/sapanie, hipoksja, zaburzenia oddychania/duszność, trudności w połykaniu, zapalenie śluzówki nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, świąd, rumień, błądność skóry lub złe samopoczucie); reakcje gorączkowe obejmujące dreszcze, uderzenia gorąca, nadciśnienie, tachykardię, wymioty, mdłości lub ból głowy) oraz reakcje obejmujące np. układ mięśniowo-szkieletowy, takie jak bóle stawów i objawy skórne, takie jak plamica/wybroczyny (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki wywołane L-asparaginazą może ograniczać się do objawów biochemicznych lub radiologicznych, może postępować do zapalenia trzustki z objawami klinicznymi i mieć ciężkie nasilenie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano zakończony zgonem przypadek zapalenia trzustki wywołany produktami zawierającymi L-asparaginazę, w tym kryzantaspazą.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

W rzadkich przypadkach podczas leczenia asparaginazą obserwowano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku większości białek stosowanych w celach leczniczych, u pacjentów może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwciekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) przeciwko kryzantaspazie.

W badaniu, w którym stosowano leczenie kryzantaspazą podawaną domięśniowo (Badanie ALL07P2), u 6 z 56 (11%) pacjentów leczonych kryzantaspazą doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko kryzantaspazie. Spośród tych sześciu pacjentów, którzy uzyskali dodatni wynik badania w kierunku ADA, u jednego wystąpiła reakcja nadwrażliwości (2%, 1 z 56 pacjentów). U żadnego z tych sześciu pacjentów nie doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

W badaniu, w którym stosowano leczenie kryzantaspazą podawaną dożylnie (Badanie 100EUSA12), u 4 z 30 (13,3%) pacjentów leczonych kryzantaspazą doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko kryzantaspazie. Spośród tych czterech pacjentów u trzech wystąpiła reakcja nadwrażliwości (10%, 3 z 30 pacjentów). U żadnego z tych czterech pacjentów nie doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

Badania immunogenności są mocno zależne od czułości i swoistości badania oraz może na nie wpływać szereg czynników, takich jak: metoda oznaczenia, sposób przetwarzania próbek, czas pobrania próbki, stosowanie leków towarzyszących oraz choroba podstawowa. Z tego powodu porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko kryzantaspazie z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

d) Dzieci i młodzież

Częstość występowania toksyczności wątrobowej i trzustkowej oraz żylnych zdarzeń zakrzepowozatorowych u młodzieży i młodych osób dorosłych może być wyższa, niż u dzieci.

e) Inne szczególne grupy pacjentów

Nie określono żadnych szczególnych populacji pacjentów, u których profil bezpieczeństwa różnił się od profilu zdefiniowanego powyżej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane na Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje żadne znane antidotum na przedawkowanie asparaginazy. Nie ma dostępnych danych dotyczących usuwania produktu z organizmu (za pomocą dializy otrzewnowej albo hemodializy). Przedawkowanie asparaginazy może wywołać przewlekłe zatrucie, charakteryzujące się zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Pacjentów, u których przypadkowo przedawkowano L-asparaginazę, należy ściśle monitorować oraz zapewniać odpowiednie leczenie objawowe i wspomagające. W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać leczenie L-asparaginazą.

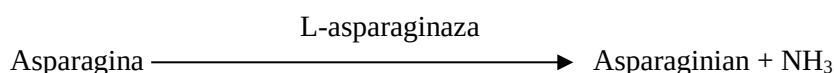
5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L01XX02

Mechanizm działania

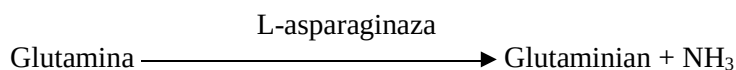
L-asparaginaza katalizuje deaminację asparaginy do kwasu asparaginowego, która przebiega z uwolnieniem amoniaku. Poniżej przedstawiono schematycznie reakcję biochemiczną:



Asparagina występuje w większości białek, a w przypadku jej braku synteza białek zostaje wstrzymana, co hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek.

Komórki limfoblastyczne nie wykazują aktywności syntetazy oraz są zależne od egzogennej asparaginy. Przeciwnowotworowe działanie L-asparaginazy wynika z ciągłego obniżania stężenia egzogennej asparaginy.

Zaobserwowano również, że L-asparaginaza, oprócz działania charakterystycznego dla L-asparaginazy, posiada również istotne działanie charakterystyczne dla glutaminazy. Katalizuje ona deaminację glutaminy do kwasu glutaminowego z wydzielaniem amoniaku według następującego wzoru:



Glutamina może wywoływać alternatywną syntezę asparaginy, dlatego obniżeniu stężenia asparaginy może towarzyszyć obniżenie stężenia glutaminy. Aczkolwiek dokładny potencjał tego działania charakterystycznego dla glutaminazy pozostaje nieznanym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania kryzantaspazy po podaniu dożylnym wynosi $6,4 \pm 0,5$ godziny.

Okres półtrwania kryzantaspazy po podaniu domięśniowym płynu do wstrzykiwań wynosi około 16 godzin.

L-asparaginaza przenika w niewielkim stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego, obecna jest również w chłonce.

Wykazano, że najniższe stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące $>0,1$ IU/ml koreluje z eliminacją asparaginy (asparagina $<0,4$ mcg/ml lub $3 \mu\text{M}$) i stężeniem w surowicy, na podstawie którego można przewidzieć skuteczność.

Badanie dotyczące podawania domięśniowego:

Minimalne stężenie kryzantaspazy w surowicy określono u 48 pacjentów z ALL w wieku od 2 lat do 18 lat włączonych do wieloośrodkowego badania AALL07P2 prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie, oceniającego bezpieczeństwo i farmakologię kliniczną. Głównym punktem końcowym było określenie odsetka pacjentów, u których stwierdzono minimalne stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące co najmniej $0,1$ IU/ml.

Po podaniu domięśniowym dawki $25\,000$ IU/m² pc. w ramach pierwszego cyklu aktywność asparaginazy w surowicy po 48 godzinach od podania dawki utrzymywała się na poziomie powyżej $0,1$ IU/ml u 92,5% pacjentów, a po 72 godzinach – na poziomie co najmniej $0,1$ IU/ml u 88,5% pacjentów.

Badanie dotyczące podawania dożylnego:

Minimalną aktywność asparaginazy w surowicy określono u 24 pacjentów z ALL w wieku od 1 roku do 17 lat włączonych do wieloośrodkowego badania 100EUSA12 dotyczącego farmakokinetyki, prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie. Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów z minimalnym stężeniem asparaginazy w surowicy po dwóch dniach (stężenie po 48 godzinach oceniane po podaniu piątej dawki) wynoszącym $\geq 0,1$ IU/ml w czasie pierwszych dwóch tygodni leczenia kryzantaspazą (dawka podawana dożylnie trzy razy w tygodniu) u pacjentów

z ALL/LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość na natywną pochodzącą z *E. coli* asparaginazę, pegaspargazę albo kalaspargazę pegol.

Po trwającym ponad godzinę podaniu dożylnym dawki 25 000 IU/m² pc. w ramach pierwszego cyklu aktywność asparaginazy w surowicy po 48 godzinach od podania dawki 5 utrzymywała się na poziomie $\geq 0,1$ IU/ml (główny punkt końcowy) u 83% pacjentów, a po 72 godzinach po podaniu dawki 6– na poziomie $\geq 0,1$ IU/ml (drugorzędowy punkt końcowy) u 43% pacjentów.

Przeciwciała neutralizujące

Podobnie jak w przypadku innych preparatów zawierających L-asparaginazę, przy stosowaniu dawek wielokrotnych zgłaszano wykształcenie się swoistych przeciwciał neutralizujących, które osłabiają działanie L-asparaginazy.

Działanie na płyn mózgowo-rdzeniowy

Po podaniu domięśniowym dawki 25 000 IU/m² pc. kryzantaspazy na tydzień przez 16 tygodni, stężenie L-asparaginy w płynie mózgowo-rdzeniowym było niewykrywalne po trzech dniach od podania ostatniej dawki u 5 z 8 dzieci (62,5%) oraz u 2 z 8 dzieci (25%) po podaniu piątej i szóstej dawki podczas ponownego leczenia indukcyjnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność reprodukcyjna:

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej wykazano przenikanie L-asparaginazy przez łożysko u królików. Działanie teratogenne zaobserwowano u królików, szczurów i myszy w przypadku podawania dawek mniejszych od dawek klinicznie istotnych lub im równych. U królików zaobserwowano malformacje płuc, nerek i szkieletu (rozszerzenie kręgosłupa, wypadanie trzewi, brak ogona). W wyniku stosowania u ciężarnych szczurów i myszy stwierdzono beczaszki i nieprawidłowości w obrębie szkieletu.

Płodność

W przypadku podania dawek do 50% zalecanej dawki dla ludzi dostosowanej do całkowitej powierzchni ciała, która była największą dawką ocenianą w ramach tego badania, nie odnotowano istotnych wyników dotyczących rozwoju zarodków męskich i żeńskich u szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek
Kwas octowy lodowaty

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. W związku z tym, nie należy podawać dożylnie innych produktów leczniczych przez ten sam dostęp dożylny podczas podawania produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu zapakowanego do sprzedaży

3 lata.

Okres ważności sporządzonego roztworu do wstrzykiwań

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu do wstrzykiwań przez okres 15 minut w oryginalnym opakowaniu oraz czterech godzin w szklanej albo polipropylenowej strzykawce przechowywanej w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony roztwór do wstrzykiwań powinien zostać natychmiast wykorzystany, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Stabilność produktu leczniczego do infuzji po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego do infuzji po rozcieńczeniu przez 4 godziny w przypadku przechowywania go w worku infuzyjnym z polichlorku winylu (PVC), w temperaturze poniżej 25°C. Nie badano okresu ważności w przypadku przechowywania w innych rodzajach worków infuzyjnych.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji po rozcieńczeniu powinien zostać natychmiast wykorzystany, chyba że metoda odtworzenia i rozcieńczania wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełko zawierające pięć fiolek o nominalnej pojemności 3 mL, wykonanych z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętych korkiem 13 mm z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem, zawierających białą substancję stałą w postaci liofilizatu.

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

Zawartość każdej fiołki odtworzyć w 1 ml do 2 ml roztworu soli fizjologicznej (0,9%) do wstrzykiwań.

Po odtworzeniu w 1 ml sporządzony roztwór ma stężenie 10 000 IU/ml. Po odtworzeniu w 2 ml sporządzony roztwór ma stężenie 5000 IU/ml.

Powoli dodawać roztwór soli fizjologicznej (0,9%) do wstrzykiwań po wewnętrznej ścianie fiołki; nie wtryskiwać bezpośrednio na proszek lub do proszku. Odczekać, aż zawartość się rozpuści, delikatnie mieszając albo obracając fiołkę trzymaną w pozycji pionowej. Unikać kontaktu roztworu z korkiem. Unikać tworzenia się piany w związku z nadmiernym lub gwałtownym wstrząsaniem.

Roztwór powinien być przejrzysty i nie zawierać widocznych cząstek. W przypadku nadmiernego wstrząsania prowadzącego do tworzenia się widocznej piany mogą być widoczne niewielkie krystaliczne albo nitkowate agregaty białkowe. W przypadku widocznych cząstek albo agregatów białka sporządzony roztwór należy usunąć.

Roztwór należy podać w ciągu 15 minut od rekonstytucji. Jeżeli nie można podać roztworu w ciągu 15 minut od rekonstytucji, roztwór należy pobrać do sterylnej strzykawki szklanej albo polipropylenowej w warunkach aseptycznych. Sporządzony roztwór należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C i podać w ciągu czterech godzin.

W przypadku infuzji dożylniej sporządzony roztwór produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma zaleca się dodatkowo rozcieńczyć w 100 ml roztworu soli fizjologicznej (0,9%). Aby ułatwić przygotowanie, sporządzony roztwór produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma można przelać do worka wypełnionego 100 ml roztworu soli fizjologicznej (0,9%) do wstrzykiwań.

Zaleca się podawanie rozcieńczonego roztworu do infuzji niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli rozcieńczony roztwór do infuzji nie zostanie od razu wykorzystany, można go przechowywać w worku infuzyjnym (patrz punkt 6.3).

Produkt leczniczy Crisantaspase Porton Biopharma nie jest cytotoksycznym produktem leczniczym i nie wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności koniecznych w przypadku takich produktów leczniczych. Niemniej jednak, w czasie przygotowywania lub podawania produktu leczniczego Crisantaspase Porton Biopharma należy uwzględnić, że może on uczulać.

Należy unikać wdychania proszku lub roztworu. W przypadku kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi, a zwłaszcza z oczami, należy płukać dane miejsce dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Porton Biopharma Limited
Lee View House, South Terrace 13
T12 T0CT Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO