

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asparaginase 5000 medac, 5000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Asparaginase 10000 medac, 100000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka leku Asparaginase 5000 medac z 21,6 – 24,5 mg proszku do sporządzania roztworu zawiera:

substancja czynna:

Asparaginasum (E.C./Enzyme Commission/Komisja Enzymów 3.5.1.1) 83 µkat, co odpowiada 5000 j.m.

Jedna fiolka leku Asparaginase 10000 medac z 43,2 – 49,0 mg proszku do sporządzania roztworu zawiera:

substancja czynna:

Asparaginasum (E.C./Enzyme Commission/Komisja Enzymów 3.5.1.1) 167 µkat, co odpowiada 10000 j.m.

(1 j.m. asparaginazy uwalnia z L-asparaginy 1 µmol amoniaku w 1 minutę w temperaturze 37°C)

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA.

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Wskazaniem do zastosowania leku Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac jest skojarzone leczenie przeciwnowotworowe ostrej białaczki limfatycznej u dzieci i dorosłych oraz chłoniaka nieziarniczego u dzieci.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać skórną próbę uczuleniową (patrz punkt 4.4).

W monoterapii lek Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac stosowany jest tylko w wyjątkowych sytuacjach. Jeśli lekarz nie przepisze inaczej, zwykle u dzieci i dorosłych podawany jest dożylnie w dawce 200 j.m./kg masy ciała/dobę.

W leczeniu skojarzonym w fazach indukcji, reindukcji oraz konsolidacji podawane są z różną częstotliwością, różne dawki asparaginazy - od 3000 j.m./m² powierzchni ciała na dobę do 45000 j.m./m² powierzchni ciała, na dobę. **Duże dawki mogą być podawane wyłącznie dożylnie!**

Lek Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac stosowany jest przeważnie w schematach skojarzonej chemioterapii z innymi środkami cytostatycznymi. W leczeniu skojarzonym muszą być stosowane specjalne, zawarte w protokołach leczniczych, wytyczne odnośnie dawkowania, sposobu podawania i czasu trwania leczenia.

Przeciętna dawka do wstrzyknięć domięśniowych wynosi odpowiednio 100-400 j.m./kg na dobę i 3000-12000 j.m./m² na dobę. Nie należy podawać więcej niż 5000 j.m. w 2 ml w jedno miejsce wstrzyknięcia. Stosując więcej niż 5000 j.m. w jednej dawce, asparaginazę należy podawać w kilku wstrzyknięciach w różne miejsca.

Sposób podawania

Lek Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac powinien być podawany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem środków cytostatycznych.

W przypadku ciągłego wlewu dożylnego po przygotowaniu roztworu według wskazówek, wyliczoną ilość asparaginazy należy rozpuścić w 250-500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% roztworu glukozy i podawać we wlewie przez kilka godzin.

W celu przygotowania roztworu należy wstrzyknąć odpowiednio 2,0 (4,0) ml wody do wstrzykiwań do fiolki z proszkiem. Wodę do wstrzykiwań należy wstrzykiwać ostrożnie, nie na samą substancję, ale po wewnętrznej ścianie fiolki. Rozpuszczenia dokonuje się przez obracanie fiolki w dłoniach, nie wstrząsając jej zawartości (unikać tworzenia się piany)! Przygotowany roztwór może lekko opalizować.

Tak przygotowany roztwór może być użyty bez dalszego rozpuszczania do wstrzyknięć domięśniowych.

Czas trwania leczenia

Asparaginazę należy podawać jako pojedynczy środek lub w terapii skojarzonej do zakończenia całkowitego cyklu terapii. Jeśli wystąpią przeciwwskazania do stosowania asparaginazy z powodu działań niepożądanych lub uszkodzenia narządów, należy rozważyć przerwanie terapii.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Leku Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac nie należy stosować u chorych cierpiących z powodu zapalenia trzustki lub z zapaleniem trzustki w wywiadzie, ponieważ ostre krwotoczne zapalenie trzustki występowało w wyniku leczenia asparaginazą.

Chorzy z reakcjami alergicznymi na asparaginazę uzyskaną ze szczepu *Escherichia coli* w wywiadzie, nie mogą być leczeni produktem Asparaginase medac.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia asparaginazą.

W pojedynczych przypadkach obserwowano tworzenie się torbieli rzekomych w trzustce (najpóźniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia). Dlatego należy monitorować stan pacjenta za pomocą odpowiednich metod (np. sonografia) przez 4 miesiące po ostatnim podaniu leku.

Zaleca się regularne oznaczanie stężenia glukozy w moczu i we krwi w czasie leczenia asparaginazą, ponieważ może wystąpić hiperglikemia.

Dla zmniejszenia ryzyka możliwej reakcji alergicznej spowodowanej przez IgE, u pacjenta należy przed rozpoczęciem leczenia i przed wznowieniem leczenia przeprowadzić albo skórną próbę uczuleniową (nanieść 1 kroplę przygotowanego roztworu do wstrzykiwań na wewnętrzną stronę przedramienia i nakłuć jałową kaniulą naskórek przez kroplę roztworu. Unikać krwawienia. Po 3 minutach zetrzeć delikatnie kroplę leku. Po następnych 20-60 minutach odczytać reakcję: jeśli pojawi się zaczerwienienie i bąbel wokół miejsca ukłucia, nie należy ponownie podawać leku) lub śródskórne wstrzyknięcie (zwiększając stężenia, odpowiednio rozcieńczonego leku).

Ponieważ IgE-zależne reakcje alergiczne wykrywalne testami skórnymi nie są jedynymi reakcjami alergicznymi, które opisano, ale również IgE i IgM-zależnymi reakcjami uczuleniowymi, zaleca się także przeprowadzenie dożylnej próby uczuleniowej w przypadku dożylnego podania (1000 j.m. dożylnie jako krótki wlew na godzinę przed leczeniem).

Często należy oznaczać aktywność amylazy surowicy w celu wykrycia wczesnych objawów zapalenia trzustki. W wypadku wystąpienia zapalenia trzustki asparaginazę należy odstawić. Podczas leczenia asparaginazą może nastąpić wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leczenie winkrystyną bezpośrednio przed podaniem lub w tym samym czasie zwiększa toksyczność leku i zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych.

Jednoczesne leczenie prednizolonem może zwiększać ryzyko zaburzeń krzepnięcia.

Interakcje z metotreksatem i cytarabiną mogą przebiegać w różny sposób: wcześniejsze podanie może synergistycznie zwiększać efekt asparaginazy. Jeśli asparaginaza jest użyta pierwsza, jej efekt może być antagonistycznie osłabiony przez metotreksat lub cytarabinę.

Asparaginaza może nasilać toksyczność innych leków metabolizowanych w wątrobie, poprzez wpływ na czynność wątroby.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża:

Leku Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac nie wolno stosować u kobiet w ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja:

W trakcie leczenia należy przerwać karmienie piersią.

Nie wiadomo, czy produkt przenika do mleka matki. Ponieważ wiele leków przenika do mleka matki istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych u dziecka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lek może mieć wpływ na sprawność psychofizyczną i upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę maszyn w ruchu, szczególnie w połączeniu z alkoholem.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstości występowania wg MedDRA:

Bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($>1/10000$ do $<1/1000$) i bardzo rzadko ($<1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: reakcje alergiczne, tj. wysypka, pokrzywka;

Pojedyncze przypadki: martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella);

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Rzadko: trudności w oddychaniu, w pojedynczych przypadkach prowadzące do wstrząsu anafilaktycznego;

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: wzrost temperatury ciała;

Rzadko: zagrażająca życiu wysoka temperatura (hiperpireksja);

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zaburzenia czynności trzustki; ostre zapalenie trzustki; obniżenie tolerancji glukozy; zmniejszenie stężenia insuliny; zaburzenia czynności wątroby; zwiększenie aktywności transaminaz, fosfatazy zasadowej, LDH i stężenia bilirubiny w surowicy krwi;

Bardzo rzadko: krwotoczne zapalenie trzustki, kwasica ketonowa, obniżenie stężenia albumin w surowicy krwi;

Pojedyncze przypadki: torbiele rzekome w trzustce, zastój żółci, żółtaczką, martwica komórek wątroby;

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- Niezbyt często: zaburzenia krzepnięcia krwi i fibrynolizy;
Rzadko: zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica,
Bardzo rzadko: skrzepliny w naczyniach krwionośnych (zakrzepy z zatorami), krwawienia (krwotoki z udarem i utratą przytomności);

Pojedyncze przypadki: niedokrwistość hemolityczna;

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- Niezbyt często: nudności, wymioty, brak łaknienia;

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- Rzadko: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, przednerkowe zaburzenia równowagi metabolicznej, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi (hiperurikemia);

Zaburzenia układu nerwowego:

- Rzadko: letarg, patologiczna senność, stany dezorientacji;
Bardzo rzadko: kurcze;

Zaburzenia endokrynologiczne:

- Pojedyncze przypadki: przejściowa wtórna niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę.

4.9. Przedawkowanie

W czasie stosowania leczenia asparaginazą mogą wystąpić następujące sytuacje zagrażające życiu:

- anafilaksja
- stany hiperglikemii, które mogą być opanowane przez zastosowanie insuliny
- zmiany w układzie krzepnięcia, które mogą wymagać leczenia substytucyjnego świeżym osoczem dla zmniejszenia ryzyka krwotoku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Cytostatyki.

Kod ATC: L01X X02

Właściwości farmakologiczne

L-asparaginaza jest enzymem, który katalizuje rozszczepienie L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. Maksymalną aktywność w zakresie hamowania proliferacji obserwuje się w pomiototycznej fazie G₁ cyklu komórkowego.

Przyjmuje się, że L-asparaginaza działa poprzez zmniejszenie stężenia L-asparaginy w komórkach białaczkowych. Leczenie L-asparaginazą wywołuje rozszczepienie niezbędnego aminokwasu L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku, co prowadzi do zahamowania syntezy białek.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wielokrotne codzienne podawanie leku prowadzi do kumulatywnego wzrostu stężenia L-asparaginazy w osoczu i utrzymującego się przez ponad tydzień na poziomie dającym się oznaczyć.

1. Wchłanianie
L-asparaginaza jest białkiem, które praktycznie nie wchłania się po podaniu doustnym.
2. Biologiczny okres półtrwania
Po podaniu dożylnym osoczowy okres półtrwania waha się między 14-22 godziny.
3. Metabolizm/wydalanie

L-asparaginaza przenika do układu siateczkowo-śródbłonkowego i jako białko jest rozkładana do peptydów i aminokwasów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane kliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Nie ma.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Asparaginaza jest szczególnie wrażliwym produktem. Nie należy mieszać leku z innymi lekami.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Chronić od światła.
Po rozpuszczeniu (w wodzie do wstrzykiwań) przygotowany roztwór ma okres trwałości do 6 godzin.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Tylko do jednorazowego użytku!

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Asparaginase 5000 medac
Fiolki pakowane w pudełko po 1 lub 5 sztuk.

Asparaginase 10000 medac
Fiolki pakowane w pudełko po 1 lub 5 sztuk.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Należy przestrzegać przepisów dotyczących użytkowania i usuwania leków przeciwnowotworowych.

W razie przypadkowego kontaktu leku z oczami należy oczy przemywać 15 minut wodą, solą fizjologiczną lub roztworem do przepłukiwania oczu, następnie zasięgnąć porady okulisty. W wypadku kontaktu leku ze skórą - należy natychmiast przemyć mydłem i wodą.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
D-20354 Hamburg
Niemcy
Tel.: +49-4103 8006 0
Fax.: +49-4103 8006 100
e-mail: contact@medac.de

8. NUMER(-Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Asparaginase 5000 medac: 9454

Asparaginase 10000 medac: 9455

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

**9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA
PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Asparaginase 5000 medac / Asparaginase 10000 medac – 02.08.2002 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -12- 02

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-962 Warszawa
ul. Miodowa 15