

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Джура М.В.), інформації про застосування лікарського засобу

136
До Реєстраційного посвідчення
№ 1349 від 20.07.18
UA/16857/01/03

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ІНФОРМАЦІЇ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ

Ці основні положення не включають усю інформацію, що потрібна для безпечного та ефективного застосування препарату ОНКАСПАР. Див. повну інформацію для призначення препарату ОНКАСПАР.

ОНКАСПАР (пегаспаргаза) розчин для ін'єкцій, для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування.

Первісне затвердження у США: 1994 рік

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

ОНКАСПАР – це аспарагінспецифічний фермент, що показаний в якості складової частини багатокомпонентної хіміотерапії при лікуванні пацієнтів із:

- гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ), в якості першої лінії терапії (підрозділ 1.1);
- гострим лімфобластним лейкозом і гіперчутливістю до аспарагінази (підрозділ 1.2).

ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

- 2500 міжнародних одиниць на м² при внутрішньом'язовому або внутрішньовенному застосуванні не частіше, ніж кожні 14 днів (підрозділ 2.1).
- У випадку внутрішньом'язового застосування обмежте об'єм для ін'єкції в одному місці до 2 мл; якщо необхідно ввести дозу понад 2 мл, вводьте препарат у декількох місцях ін'єкції (підрозділ 2.2).
- У випадку внутрішньовенного застосування вводьте препарат з поточною інфузією протягом періоду від однієї до двох годин у 100 мл розчину хлориду натрію або 5%-го розчину декстрози для ін'єкцій (підрозділ 2.2).
- Не застосовуйте ОНКАСПАР, якщо препарат був заморожений, зберігався при кімнатній температурі понад 48 годин або якщо його енергійно струшували або збовтували (підрозділ 2.3).

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗИ

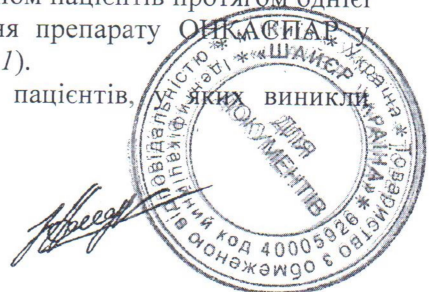
- 3750 міжнародних одиниць у 5 мл розчину у флаконі одноразового застосування (розділ 3).

ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Серйозні алергічні реакції на ОНКАСПАР в анамнезі (розділ 4).
- Серйозний тромбоз в анамнезі після терапії із застосуванням L-аспарагінази (розділ 4).
- Панкреатит в анамнезі після терапії із застосуванням L-аспарагінази (розділ 4).
- Серйозні геморагічні явища в анамнезі після терапії із застосуванням L-аспарагінази (розділ 4).

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

- Анафілаксія або серйозні алергічні реакції. Спостерігайте за станом пацієнтів протягом однієї години після застосування препарату. Припиніть застосування препарату ОНКАСПАР у пацієнтів, у яких виникли серйозні алергічні реакції (підрозділ 5.1).
- Тромбоз. Припиніть застосування препарату ОНКАСПАР у пацієнтів, у яких виникли серйозні тромботичні явища (підрозділ 5.2).



- Панкреатит. Пацієнтів із абдомінальним болем обстежте на предмет наявності панкреатиту. Припиніть застосування препарату ОНКАСПАР у пацієнтів з панкреатитом (підрозділ 5.3).
- Нетерпимість до глюкози. Контролюйте рівень глюкози у сироватці крові (підрозділ 5.4).
- Коагулопатія. Здійснюйте необхідне спостереження (підрозділ 5.5).
- Гепатотоксичність. Здійснюйте необхідне спостереження (підрозділ 5.6).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найпоширенішими побічними реакціями ($\geq 2\%$) є алергічні реакції (в тому числі анафілаксія), тромбоз у центральній нервовій системі (ЦНС), коагулопатія, підвищення рівнів трансаміназ, гіпербілірубінемія, гіперглікемія та панкреатит (розділ 6).

Для того, щоб повідомити про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зверніться до служби роботи з клієнтами компанії "Баксалта ЮС, Інк." за телефоном 1-800-999-1785 або до FDA (англ. "Food and Drug Administration", Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів США) за телефоном 1-800-FDA-1088 або на сайті за адресою www.fda.gov/medwatch.

ІНФОРМАЦІЮ ІЗ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ див. у розділі 17.

Переглянуто: жовтень 2017 року



ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ: ЗМІСТ***1. ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**

- 1.1. Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ). Застосування препарату в контексті першої лінії терапії.
- 1.2. Гострий лімфобластний лейкоз та гіперчутливість до аспарагінази.

2. ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

- 2.1. Рекомендована доза
- 2.2. Інструкції для застосування
- 2.3. Запобіжні заходи з безпеки при підготовці препарату та роботі з ним

3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗИ**4. ПРОТИПОКАЗАННЯ****5. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ**

- 5.1. Анафілаксія та серйозні алергічні реакції
- 5.2. Тромбоз
- 5.3. Панкреатит
- 5.4. Нетерпимість до глюкози
- 5.5. Коагулопатія
- 5.6. Гепатотоксичність та порушена функція печінки

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

- 6.1. Дані з досвіду клінічних досліджень
- 6.2. Алергічні реакції
- 6.3. Імуногенність

7. ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**8. ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ОСОБЛИВИХ ГРУП**

- 8.1. Застосування у період вагітності
- 8.3. Застосування у матерів, які годують груддю
- 8.4. Застосування у пацієнтів педіатричного профілю
- 8.5. Застосування у людей похилого віку

10. ПЕРЕДОЗУВАННЯ**11. ОПИС****12. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ**

- 12.1. Механізм дії
- 12.2. Фармакодинаміка
- 12.3. Фармакокінетика

13. ДАНІ ДОКЛІНІЧНИХ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

- 13.1. Канцерогенез, мутагенез, погіршення фертильності

14. ДАНІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

- 14.1. Застосування в якості препарату першої лінії терапії при лікуванні пацієнтів
- 14.2. Пацієнти з ГЛЛ та з гіперчутливістю до аспарагінази



16. У ЯКОМУ ВИГЛЯДІ ПРЕПАРАТ ПОСТАЧАЄТЬСЯ, ЯК ВІН ЗБЕРІГАЄТЬСЯ ТА ЯК З НИМ ПОВОДИТИСЯ

17. ІНФОРМАЦІЯ ІЗ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

- 17.1. Серйозні алергічні реакції
- 17.2. Тромбоз
- 17.3. Панкреатит
- 17.4. Нетерпимість до глюкози

* Розділи або підрозділи, що вилучені з тексту повної інформації для призначення, тут не наведені.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРИЗНАЧЕННЯ

1. ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1. Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ). Застосування препарату в контексті першої лінії терапії.

ОНКАСПАР® показаний в якості складової частини багатокомпонентної хіміотерапії як першої лінії терапії при лікуванні пацієнтів із ГЛЛ.

1.2. Гострий лімфобластний лейкоз і гіперчутливість до аспарагінази

ОНКАСПАР® показаний в якості складової частини багатокомпонентної хіміотерапії при лікуванні пацієнтів із ГЛЛ та гіперчутливістю до нативних форм L-аспарагінази.

2. ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

2.1. Рекомендована доза

Рекомендована доза препарату ОНКАСПАР становить 2500 міжнародних одиниць на м² при внутрішньом'язовому або внутрішньовенному застосуванні. ОНКАСПАР можна вводити не частіше, ніж один раз кожні 14 днів.

2.2. Інструкції для застосування

У випадку внутрішньом'язового введення препарату ОНКАСПАР об'єм для ін'єкції в одному місці обмежується кількістю до 2 мл. Якщо необхідно ввести дозу понад 2 мл, вводьте препарат у декількох місцях ін'єкції. ОНКАСПАР не містить консервантів. Використовуйте лише одну дозу препарату з одного флакона; невикористані рештки препарату слід викинути.

У випадку внутрішньовенного застосування, ОНКАСПАР необхідно вводити з поточною інфузією протягом періоду від однієї до двох годин у 100 мл розчину хлориду натрію або 5%-го розчину декстрази для ін'єкцій. Розчин використовується одразу після його розведення для внутрішньовенного застосування. Якщо розведений розчин одразу використати не можна, його необхідно зберігати охолодженим при температурі від 2°C до 8°C (від 36°F до 46°F). З моменту приготування до завершення введення препарату розведений розчин можна зберігати не довше 48 годин. Мішки з розчином для інфузії бережіть від прямого попадання світла.

2.3. Запобіжні заходи з безпеки при підготовці препарату та роботі з ним

Не застосовуйте ОНКАСПАР, якщо:

- він був заморожений;



- він зберігався при кімнатній температурі від 15°C до 25°C (від 59° F до 77°F) протягом періоду понад 48 годин;
- його енергійно струшували або збовтували (див. розділ 16 "У якому вигляді препарат постачається, як він зберігається та як з ним поводитися").

Перед застосуванням лікарські засоби для парентерального введення необхідно візуально обстежити (наскільки це дозволяє сам розчин і його контейнер) для виявлення твердих частинок, помутніння чи знебарвлення. Якщо будь-що з таких чинників виявлено, флакон треба викинути.

3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА ДОЗИ

3750 міжнародних одиниць у 5 мл розчину у флаконі одноразового застосування.

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

- Серйозні алергічні реакції на ОНКАСПАР в анамнезі.
- Серйозний тромбоз в анамнезі після терапії із застосуванням L-аспарагінази.
- Панкреатит в анамнезі після терапії із застосуванням L-аспарагінази.
- Серйозні геморагічні прояви в анамнезі після терапії із застосуванням L-аспарагінази.

5. ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1. Анафілаксія та серйозні алергічні реакції

У пацієнтів, які отримують ОНКАСПАР, можуть виникати анафілаксія та серйозні алергічні реакції. Ризик виникнення серйозних алергічних реакцій підвищується у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до інших форм L-аспарагінази. Спостерігайте за пацієнтами протягом однієї години після введення препарату ОНКАСПАР в умовах, забезпечених реанімаційним обладнанням та іншими засобами для лікування анафілаксії (такими як, наприклад, епінефрин, кисень, внутрішньовенні стероїди, антигістаміни). Припиніть введення препарату ОНКАСПАР пацієнтам, у яких виникли серйозні алергічні реакції.

5.2. Тромбоз

У пацієнтів, які отримують ОНКАСПАР, можуть виникати серйозні тромботичні явища, в тому числі тромбоз сагітального синуса. Припиніть введення препарату ОНКАСПАР пацієнтам, у яких виникли серйозні тромботичні явища.

5.3. Панкреатит

У пацієнтів, які отримують ОНКАСПАР, може розвинути панкреатит. Пацієнтів із абдомінальним болем обстежте для виявлення ознак панкреатиту. Припиніть введення препарату ОНКАСПАР пацієнтам з панкреатитом.

5.4. Нетерпимість до глюкози

У пацієнтів, які отримують ОНКАСПАР, може розвинути нетерпимість до глюкози. У деяких випадках нетерпимість до глюкози стає незворотною. Контролюйте рівень глюкози у сироватці крові.

5.5. Коагулопатія

У пацієнтів, які отримують ОНКАСПАР, можуть спостерігатися підвищення протромбінового часу, підвищення часткового тромбoplastинового часу і гіпофібриногенемія. Перевіряйте



параметри згортання крові перед початком лікування, періодично протягом лікування і після його завершення. Запровадьте застосування свіжозамороженої плазми крові для заміщення факторів коагуляції у пацієнтів з тяжкою або симптоматичною коагулопатією.

5.6. Гепатотоксичність та порушена функція печінки

Можуть спостерігатися гепатотоксичність і порушення функції печінки, в тому числі підвищення рівнів АСТ (аспартатамінотрансфераза, тобто сироваткова глутамінова оксалоацетинова трансаміназа, скор. "СГОТ"), АЛТ (аланінамінотрансфераза, тобто сироваткова глутамат-піруватна трансаміназа, скор. "СГПТ"), лужної фосфатази, білірубину (при прямому і непрямому визначенні), а також зниження рівнів сироваткового альбуміну і плазмового фібриногену. Забезпечте належний контроль відповідних показників.

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

В інших розділах цієї листівки більш детально описані такі серйозні побічні реакції:

- Анафілаксія та серйозні алергічні реакції (див. підрозділ 5.1 розділу "Застереження та запобіжні заходи")
- Тяжкий тромбоз (див. підрозділ 5.2 розділу "Застереження та запобіжні заходи")
- Панкреатит (див. підрозділ 5.3 розділу "Застереження та запобіжні заходи")
- Нетерпимість до глюкози (див. підрозділ 5.4 розділу "Застереження та запобіжні заходи")
- Коагулопатія (див. підрозділ 5.5 розділу "Застереження та запобіжні заходи")
- Гепатотоксичність та порушена функція печінки (див. підрозділ 5.6 розділу "Застереження та запобіжні заходи")

Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні препарату ОНКАСПАР є алергічні реакції (в тому числі анафілаксія), гіперглікемія, панкреатит, тромбоз у центральній нервовій системі (ЦНС), коагулопатія, гіпербілірубінемія та підвищені рівні трансаміназ.

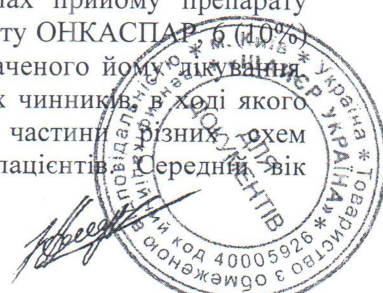
Повідомлялося про випадки гіперліпідемії (гіперхолестеролемії та гіпертригліцеридемії) серед пацієнтів, які лікувалися препаратом ОНКАСПАР.

6.1. Дані з досвіду клінічних досліджень

Оскільки умови проведення різних клінічних досліджень дуже відрізняються, зареєстровану частоту виникнення побічних реакцій не можна безпосереднім чином порівнювати із частотою, що спостерігалася в інших клінічних дослідженнях, і вона може не збігатися з тими значеннями, що отримані в ході клінічної практики.

Застосування в якості препарату першої лінії терапії при лікуванні пацієнтів з ГЛЛ

Наведені нижче дані отримані в ході двох досліджень на пацієнтах з ГЛЛ із чинниками допустимого ризику, які отримували ОНКАСПАР в якості складової частини багатокомпонентної хіміотерапії першої лінії. Дослідження 1 було рандомізованим (у співвідношенні 1:1) з активним контролем дослідженням із залученням 118 пацієнтів середнього віку 4,7 років (1,1-9,9 років), 54% з яких були чоловічої статі, 65% – білої раси, 14% – іспаномовного походження (англ. "hispanic"), 8% – негроїдної раси, 8% – азійського походження та 6% – інші. Із усього загалу 59 пацієнтів у дослідженні 1, які були рандомізованим чином розподілені по групах прийому препарату ОНКАСПАР, 48 пацієнтів (81%) отримали всі 3 заплановані дози препарату ОНКАСПАР, 6 (10%) отримали 2 дози, 4 (7%) – 1 дозу та 1 пацієнт (2%) не отримав призначеного йому лікування. Дослідження 2, що наразі триває, є дослідженням із вивченням багатьох чинників, в ході якого пацієнти отримували препарат ОНКАСПАР в якості складової частини різних схем багатокомпонентної хіміотерапії; існують попередні дані для 2770 пацієнтів. Середній вік



учасників дослідження становив 4 роки (діапазон: 1-10 років), серед них було 55% представників чоловічої статі, 68% – білої раси, 18% – іспаномовного походження, 4% – негроїдної раси, 3% – азійського походження та 7% – інші. Згідно з протоколом, схема лікування препаратом ОНКАСПАР була різною у різних групах лікування з переривчастим застосуванням препарату ОНКАСПАР протягом періоду до 10 місяців.

В ході дослідження 1 було зібрано детальну інформацію щодо безпеки в контексті окремих заздалегідь відібраних побічних реакцій, які визначалися як побічні реакції, що викликані аспарагіназою, а також в контексті негематологічних побічних реакцій ступеня 3 та 4 за шкалою Критеріїв ускладнень і токсичності, розроблених Групою дослідження питань дитячої онкології [англ. "Children's Cancer Group (CCG) Toxicity and Complication Criteria"]. Нижче у таблиці 1 наведена частота випадків цих вибраних побічних реакцій 3-го або 4-го ступеня тяжкості у пацієнтів за групами лікування.

ТАБЛИЦЯ 1

ДОСЛІДЖЕННЯ 1: ЧАСТОТА ВИПАДКІВ ВИБРАНИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ 3-го ТА 4-го СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ЗА ГРУПАМИ ЛІКУВАННЯ

	ОНКАСПАР (n=58)	Нативна аспарагіназа <i>E. coli</i> (n=59)	L-
Аномальні показники печінкових проб	3 (5%)	5 (8%)	
Підвищені рівні трансаміназ ¹	2 (3%)	4 (7%)	
Гіпербілірубінемія	1 (2%)	1 (2%)	
Гіперглікемія	3 (5%)	2 (3%)	
Тромбоз у центральній нервовій системі	2 (3%)	2 (3%)	
Коагулопатія ²	1 (2%)	3 (5%)	
Панкреатит	1 (2%)	1 (2%)	
Клінічні алергічні реакції на аспарагіназу	1 (2%)	0	

¹ Аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза.

² Подовжений протромбіновий час або частковий тромбoplastиновий час; або гіпофібриногенемія.



Дані щодо безпеки застосування були зібрані протягом дослідження 2 лише для негематологічних токсичних побічних реакцій 3-го та 4-го ступеня тяжкості за шкалою запропонованих Національним інститутом раку (англ. "National Cancer Institute", скор. "NCI") Загальних критеріїв токсичності (англ. "Common Toxicity Criteria", скор. "CTC"), версія 2.0. У цьому дослідженні частота випадків вибраних побічних реакцій у пацієнтів протягом лікування препаратом ОНКАСПАР була такою: підвищені рівні трансаміназ – 11%, коагулопатія – 7%, гіперглікемія – 5%, тромбоз/крововиливи у ЦНС – 2%, панкреатит – 2%, клінічні алергічні реакції – 1%, гіпербілірубінемія – 1%. Зареєстровано 3 смерті внаслідок панкреатиту.

Пацієнти, які раніше проходили лікування з приводу ГЛЛ

Інформацію щодо побічних реакцій було отримано з п'яти клінічних досліджень за участю, в цілому, 174 пацієнтів з рецидивом ГЛЛ, які отримували ОНКАСПАР в якості монотерапії або у складі комбінованої багатокомпонентної хіміотерапії. Профіль токсичності препарату ОНКАСПАР у пацієнтів, які раніше лікувалися від рецидивного ГЛЛ, є подібним згаданому вище профілю, за виключенням випадку клінічних алергічних реакцій (див. таблицю 2). Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні препарату ОНКАСПАР, були клінічні алергічні реакції, підвищення рівнів трансаміназ, гіпербілірубінемія та коагулопатія. Найпоширенішими серйозними побічними явищами внаслідок лікування препаратом ОНКАСПАР були тромбоз (4%), гіперглікемія, що вимагала запровадження інсулінової терапії, (3%) та панкреатит (1%).

6.2. Алергічні реакції

Перелік алергічних реакцій включає таке: бронхоспазм, артеріальну гіпотензію, набряк гортані, локалізована еритема або розбухання, системне висипання і кропив'янку.

Застосування в якості препарату першої лінії терапії при лікуванні пацієнтів з ГЛЛ

Клінічні алергічні реакції спостерігалися у двох (3%) з 58 пацієнтів, які лікувалися препаратом ОНКАСПАР в ході дослідження 1. В одного з пацієнтів була алергічна реакція 1-го ступеня тяжкості, в іншого – кропив'янка 3-го ступеня тяжкості. Обидва випадки трапилися в ході дослідження протягом першої відстроченої фази інтенсифікації (див. таблицю 2).

Пацієнти, які раніше проходили лікування з приводу АЛЛ

У 35 (56%) з 62 пацієнтів з рецидивом ГЛЛ та з попередніми реакціями гіперчутливості до аспарагінази були клінічні алергічні реакції до нативної L-аспарагінази *Escherichia (E.) coli* в анамнезі, а у 27 пацієнтів (44%) були клінічні алергічні реакції як до нативної L-аспарагінази *E. coli*, так і до нативної L-аспарагінази *Erwinia* в анамнезі. У 20 (32%) з цих 62 пацієнтів виникали клінічні алергічні реакції на препарат ОНКАСПАР (див. таблицю 2).

У 11 (10%) з 112 пацієнтів з рецидивом ГЛЛ без попередніх реакцій гіперчутливості до аспарагінази розвивалися клінічні алергічні реакції на препарат ОНКАСПАР (див. таблицю 2).



ТАБЛИЦЯ 2
ЧАСТОТА ВИПАДКІВ КЛІНІЧНИХ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ (РАЗОМ І ЗА СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ)

Ступень токсичності, n (%)					
Стан у пацієнта	1	2	3	4	Разом
Пацієнти з реакціями гіперчутливості в анамнезі (n=62)	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Пацієнти без реакцій гіперчутливості в анамнезі (n=112)	5 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	11 (10)
Пацієнти на першій лінії терапії (n=58)	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

6.3. Імуногенність

Як і у випадку з усіма іншими терапевтичними білками, існує можливість виникнення імуногенності, що визначається як утворення зв'язуючих та/або нейтралізуючих антитіл до препарату.

В ході дослідження 1 пацієнтів, які приймали ОНКАСПАР, обстежували на наявність зв'язуючих антитіл шляхом застосування методу імуноферментного твердофазного аналізу (англ. "enzyme-linked immunosorbent assay", скор. "ELISA", укр. "ІФА"). Частота випадків визначеного за протоколом утворення "високого титру" антитіл становила 2% на фазі індукції (n=48), 10% – на першій фазі відстроченої інтенсифікації (n=50) та 11% – на другій фазі відстроченої інтенсифікації (n=44). Брак інформації не дозволяє визначити, з чим саме пов'язане утворення антитіл – з підвищеним ризиком виникнення клінічних алергічних реакцій, зі змінами у фармакокінетиці або з втратою ефективності антилейкемічної дії.

Виявлення утворення антитіл високою мірою залежить від чутливості та специфічності методу аналізу, а частота отримання позитивного результату аналізу на утворення антитіл може залежати від низки чинників, в тому числі від поводження з випробуванням зразком, від супутнього застосування лікарських засобів і від основного захворювання у пацієнта. Таким чином, порівняння частоти випадків утворення антитіл до препарату ОНКАСПАР з частотою утворення антитіл до інших лікарських засобів може призвести до невірних висновків.

7. ВЗАЄМОДІЯ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

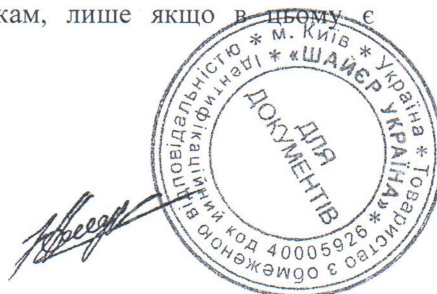
- Спеціальні дослідження, присвячені взаємодії препарату ОНКАСПАР з іншими лікарськими засобами, не проводилися.

8. ЗАСТОСУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ОСОБЛИВИХ ГРУП

8.1. Застосування у період вагітності

Категорія вагітності С. Дослідження впливу препарату ОНКАСПАР на репродуктивність у тварин не проводилися. Крім того, невідомо, чи може препарат ОНКАСПАР завдавати шкоди плоду при його застосуванні вагітними жінками або чи може він погіршувати здатність до репродукції. Препарат ОНКАСПАР можна давати вагітним жінкам, лише якщо в цьому є безумовна потреба.

8.3. Застосування у матерів, які годують груддю



145

Невідомо, чи виділяється препарат ОНКАСПАР з грудним молоком у жінок. Зважаючи на те, що багато лікарських засобів надходять у жіноче грудне молоко і враховуючи можливість виникнення серйозних побічних реакцій у немовлят в період грудного годування при прийомі матір'ю препарату ОНКАСПАР, необхідно прийняти рішення щодо або припинення годування, або припинення прийому лікарського засобу, виходячи з важливості лікарського засобу для матері.

8.4. Застосування у пацієнтів педіатричного профілю

(Див. підрозділ 14.1 у розділі "Клінічні дослідження")

8.5. Застосування у людей похилого віку

Кількість пацієнтів віком 65 років і старше, які були залучені до клінічних досліджень препарату ОНКАСПАР, є недостатньою для визначення того, чи вони по-іншому реагують на таке лікування у порівнянні з пацієнтами молодшого віку.

10. ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Три пацієнти отримали 10000 міжнародних одиниць препарату ОНКАСПАР на м² шляхом внутрішньовенної інфузії. В одного з пацієнтів спостерігалось невелике підвищення рівнів ферментів печінки. У другого пацієнта через 10 хвилин після початку інфузії спостерігалось висипання, яке вдалося контролювати за допомогою застосування антигістамінного препарату і шляхом уповільнення швидкості інфузії. У третього пацієнта не спостерігалось жодних побічних реакцій.

11. ОПИС

ОНКАСПАР (пегаспаргаза) є L-аспарагіназою (L-аспарагін-амідогідролаза), що є ковалентно кон'югованою із монометоксиполіетиленгліколем (мПЕГ). L-аспарагіназа є тетрамерним ферментом, що ендогенно виробляється *E. coli* і що складається з ідентичних субодиниць масою 34,5 кДа. Приблизно від 69 до 82 молекул мПЕГ зв'язані із L-аспарагіназою; молекулярна маса кожної молекули мПЕГ становить приблизно 5 кДа. Активність препарату ОНКАСПАР виражається у міжнародних одиницях. Одна міжнародна одиниця L-аспарагінази визначає кількість ферменту, що необхідна для утворення 1-го мікромоля аміаку на хвилину при рН 7,3 і температурі 37°C.

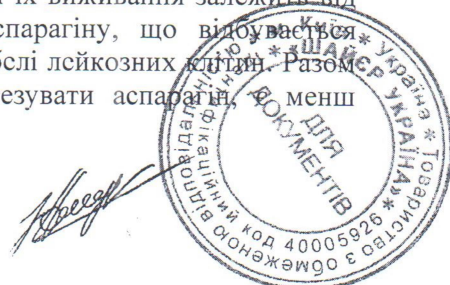
Препарат ОНКАСПАР постачається у вигляді прозорого безбарвного ізотонічного стерильного розчину без консервантів з рН 7,3 у забуферованому фосфатом фізрозчині. Один мілілітр містить 750 ± 150 міжнародних одиниць пегаспаргази, натрію фосфат двоосновний USP (5,58 мг), натрію фосфат одноосновний USP (1,20 мг) та хлорид натрію USP (8,50 мг) у воді для ін'єкцій USP.

12. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1. Механізм дії

Вважається, що механізм дії препарату ОНКАСПАР оснований на селективному знищенні лейкозних клітин внаслідок виснаження запасів аспарагіну у плазмі крові. Деякі лейкозні клітини не здатні синтезувати аспарагін внаслідок браку аспарагінсинтетази і їх виживання залежить від надходження аспарагіну із зовнішнього джерела. Виснаження аспарагіну, що відбувається внаслідок лікування ферментом L-аспарагіназою, призводить до загибелі лейкозних клітин. Разом з тим, здорові клітини, завдяки їхній здатності самостійно синтезувати аспарагін, менш уразливими до такого виснаження.

12.2. Фармакодинаміка



У дослідженні 1 вивчали фармакодинаміку препарату ОНКАСПАР на когорті з 57 пацієнтів педіатричного профілю з ГЛЛ з чинниками допустимого ризику, яким щойно поставили діагноз і які отримували три дози препарату внутрішньом'язовим введенням (2500 міжнародних одиниць/м²) – по одній дозі протягом фази індукції та по дві дози протягом фази відстроченої інтенсифікації.

Фармакодинамічну поведінку оцінювали шляхом проведення серії вимірювань рівнів аспарагіну у сироватці крові (n=57) та у спинномозковій рідині (СМР) (n=50). Дані щодо виснаження запасів аспарагіну представлені в описі КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (див. розділ 14 "Клінічні дослідження").

12.3. Фармакокінетика

Вивчення фармакокінетики базувалося на вимірюванні активності аспарагінази ферментним аналізом. Фармакокінетику в сироватці крові оцінювали в ході дослідження 1 на когорті з 34 пацієнтів педіатричного профілю з ГЛЛ з чинниками допустимого ризику, яким щойно поставили діагноз, після отримання ними дози 2500 міжнародних одиниць/м² внутрішньом'язовим введенням. Протягом фази індукції період напіввиведення препарату ОНКАСПАР становив приблизно 5,8 днів. Подібний період напіввиведення спостерігався протягом першої та другої фаз відстроченої інтенсифікації. Протягом приблизно 20 днів у понад 90% зразків, відібраних у пацієнтів, які отримували ОНКАСПАР протягом періоду фази індукції, першої та другої фаз відстроченої інтенсифікації, були зареєстровані концентрації понад 0,1 міжнародної одиниці/мл.

В ході трьох досліджень фармакокінетики препарату 37 пацієнтів із рецидивом ГЛЛ отримували ОНКАСПАР внутрішньом'язовим введенням в дозі 2500 міжнародних одиниць/м² кожні 2 тижні. Період напівжиття препарату ОНКАСПАР у плазмі крові становив $3,2 \pm 1,8$ днів у 9 пацієнтів, у яких раніше виникала реакція гіперчутливості до нативної L-аспарагінази *E. coli*, та $5,7 \pm 3,2$ днів у 28 пацієнтів без такої реакції. Площа під кривою залежності плазматичних концентрацій від часу (англ. скор. "AUC") становила $9,5 \pm 4,0$ міжнародних одиниць/мл на добу у раніше гіперчутливих пацієнтів та $9,8 \pm 6,0$ міжнародних одиниць/мл на добу у пацієнтів без такої гіперчутливості в анамнезі.

13. ДАНІ ДОКЛІНІЧНИХ ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

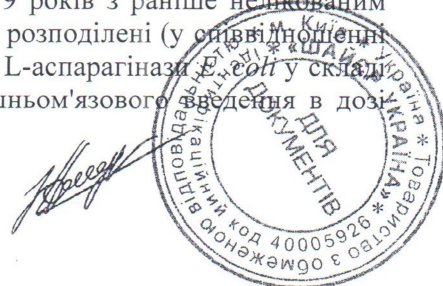
13.1. Канцерогенез, мутагенез, погіршення фертильності

- Довготривалі дослідження на тваринах щодо канцерогенності препарату ОНКАСПАР не проводилися.
- Спеціальні дослідження для вивчення мутагенного потенціалу не проводилися. Препарат ОНКАСПАР не продемонстрував мутагенну дію при випробуванні тестом Еймса на штамх *Salmonella typhimurium*.
- Дослідження щодо погіршення фертильності не проводилися.

14. ДАНІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

14.1. Застосування в якості препарату першої лінії терапії при лікуванні пацієнтів з ГЛЛ

Безпеку та ефективність застосування препарату ОНКАСПАР вивчали в ході багатоцентрового відкритого типу рандомізованого з активним контролем дослідження (дослідження 1). В цьому дослідженні 118 пацієнтів педіатричного профілю віком від 1 до 9 років з раніше нелікованим ГЛЛ з чинниками допустимого ризику були рандомізованим чином розподілені (у співвідношенні 1:1) по групах прийому – або препарату ОНКАСПАР, або нативної L-аспарагінази *E. coli* у складі комбінованої терапії. ОНКАСПАР застосовували шляхом внутрішньом'язового введення в дозі



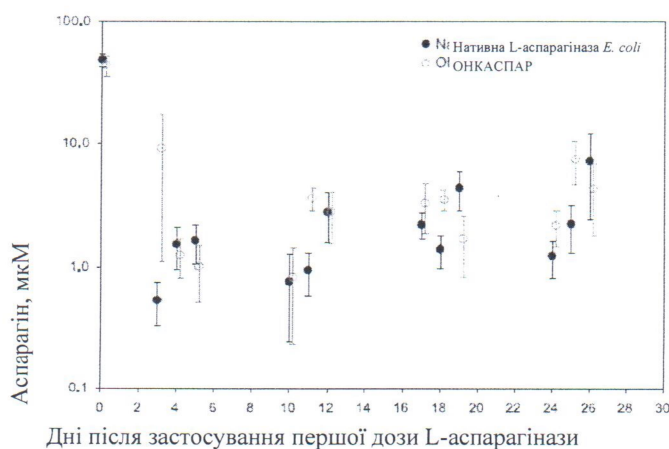
2500 міжнародних одиниць/м² на третій день фази індукції тривалістю 4 тижні та на третій день обох фаз відстроченої інтенсифікації, кожна тривалістю 8 тижнів. Нативну L-аспарагіназу *E. coli* вводили внутрішньом'язовим чином в дозі 6000 міжнародних одиниць/м² тричі на тиждень, застосовуючи 9 доз протягом фази індукції та 6 доз протягом кожної з обох фаз відстроченої інтенсифікації.

Головне визначення ефективності спиралося на демонстрацію схожого виснаження запасів аспарагіну (ступень і тривалість) у групі прийому препарату ОНКАСПАР та у групі нативної L-аспарагінази *E. coli*. Зазначена у протоколі мета полягала у досягненні ступеня виснаження запасів аспарагіну до концентрації у сироватці крові на рівні ≤ 1 мкМ. Частка пацієнтів з таким ступенем виснаження була схожою в обох групах дослідження у визначені протоколом моменти часу протягом усіх трьох фаз лікування.

Протягом усіх фаз лікування концентрації аспарагіну у сироватці крові знижувалися протягом 4-х днів після введення першої дози аспарагінази у фазі лікування і залишалися на низькому рівні протягом приблизно 3-х тижнів у пацієнтів обох груп – прийому препарату ОНКАСПАР та прийому нативної L-аспарагінази *E. coli*. Концентрації аспарагіну у сироватці крові протягом фази індукції наведені на схемі 1. Картина виснаження аспарагіну в сироватці крові протягом двох фаз відстроченої інтенсифікації була подібною картині виснаження аспарагіну в сироватці крові протягом фази індукції.

СХЕМА 1

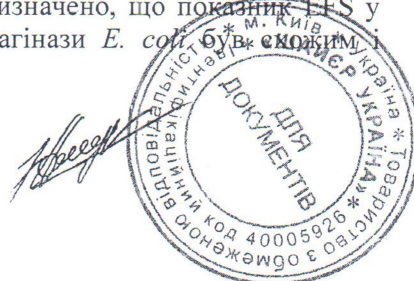
СЕРЕДНІ ($\pm$ СТАНДАРТНА ПОХИБКА) КОНЦЕНТРАЦІЇ АСПАРАГІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРОТЯГОМ ФАЗИ ІНДУКЦІЇ ДОСЛІДЖЕННЯ 1



Примітка. ОНКАСПАР (2500 міжнародних одиниць/м² внутрішньом'язовим введенням) був застосований на третій день фази індукції тривалістю 4 тижні. Нативну L-аспарагіназу *E. coli* (6000 міжнародних одиниць/м² внутрішньом'язовим введенням) вводили тричі на тиждень, застосовуючи 9 доз протягом фази індукції.

Концентрації аспарагіну у СМР визначали у 50 пацієнтів протягом фази індукції. Рівні аспарагіну в СМР знижувалися від середньої концентрації 3,1 мкМ перед початком лікування до 1,7 мкМ на день 4 ± 1 та до 1,5 мкМ на день 25 ± 1 після застосування препарату ОНКАСПАР. Ці результати подібні даним, зареєстрованим у групі застосування нативної L-аспарагінази *E. coli*.

Хоча оцінка різниці у показниках безподійного виживання протягом 3-х років (англ. "Event-Free Survival", скор. "EFS") і не була завданням дослідження 1, було визначено, що показник EFS у групах застосування препарату ОНКАСПАР та нативної L-аспарагінази *E. coli* був схожим і коливався навколо рівня 80%.



14.2. Пацієнти з ГЛЛ та з гіперчутливістю до аспарагінази

Безпеку та ефективність застосування препарату ОНКАСПАР вивчали у чотирьох дослідженнях відкритого типу із залученням загалом з 42 пацієнтів з множинними рецидивами гострого лейкозу [39 пацієнтів (93%) з ГЛЛ] та з клінічною алергічною реакцією на аспарагіназу в анамнезі. Наявність гіперчутливості до аспарагінази визначали за зареєстрованими в анамнезі випадками системного висипання, кропив'янки, бронхоспазму, набряку гортані, артеріальної гіпотензії або локалізованої еритеми, кропив'янки, або набухання розміром понад 2 сантиметри протягом принаймні 10 хвилин після застосування будь-якої форми нативної L-аспарагінази *E. coli*. Усі пацієнти отримували препарат ОНКАСПАР в дозі 2000 чи 2500 міжнародних одиниць/м² внутрішньом'язовим або внутрішньовенним чином кожні 14 днів. Пацієнти отримували препарат ОНКАСПАР в якості окремої монотерапії або у сполученні з багатокомпонентною хіміотерапією. Показник відгуку при повторній індукції становив 50% (95% довірчий інтервал: від 35% до 65%), враховуючи 36% випадків повної ремісії та 14% випадків часткової ремісії. Ці результати були подібними до загальних результатів щодо показнику відгуку, зареєстрованих серед пацієнтів з ГЛЛ, які отримували в якості терапії другої лінії хіміотерапію повторної індукції із застосуванням нативної L-аспарагінази *E. coli*. Протипухлинна активність також спостерігалася при застосуванні монотерапії препаратом ОНКАСПАР. Три відгуки (1 випадок повної ремісії та 2 випадки часткової ремісії) були зареєстровані серед 9 дорослих пацієнтів і пацієнтів педіатричного профілю із рецидивом ГЛЛ і гіперчутливістю до нативної L-аспарагінази *E. coli*.

16. У ЯКОМУ ВИГЛЯДІ ПРЕПАРАТ ПОСТАЧАЄТЬСЯ, ЯК ВІН ЗБЕРІГАЄТЬСЯ ТА ЯК З НИМ ПОВЕДИТИСЯ

ОНКАСПАР (пегаспаргаза) постачається у вигляді стерильного розчину у флаконах типу I для одноразового застосування, що містять 3750 міжнародних одиниць L-аспарагінази у 5 мл розчину (NDC 0944-3810-01).

Зберігайте ОНКАСПАР охолодженим при температурі від 2°C до 8°C (від 36°F до 46°F). Не струшуйте і не заморожуйте препарат. Бережіть від світла. Не використовуйте ОНКАСПАР після закінчення терміну придатності, що зазначений на флаконі.

17. ІНФОРМАЦІЯ ІЗ РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

17.1. Серйозні алергічні реакції

- Повідомте пацієнтів про можливість виникнення серйозних алергічних реакцій, в тому числі анафілаксії, та про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою у випадку розвитку будь-якого набрякання або труднощів із диханням.

17.2. Тромбоз

- Повідомте пацієнтів про необхідність негайно звернутися до медичних працівників у випадку сильного головного болю, набрякання рук чи ніг, гострої задишки або болю у грудях.

17.3. Панкреатит

- Порадьте пацієнтам негайно звернутися до медичних працівників у випадку сильного абдомінального болю.

17.4. Нетерпимість до глюкози

- Порадьте пацієнтам негайно повідомляти про надмірну спрагу або збільшення обсягу чи частоти сечовиділення.



БАКСАЛТА® та ОНКАСПАР є торговельними знаками компанії "Баксалта Інкорпорейтед", яка є непрямою дочірньою компанією, що повністю належить приватній акціонерній компанії "Шайер".

"ШАЙЕР" та логотип компанії "Шайер" є торговельними знаками або зареєстрованими торговельними знаками холдингу "Шайер Фармасьютікал Холдінгс Айрленд Лімітед" або його філій.

I-301-21-US-E

Вироблено: Баксалта США Інк., Лексінгтон, штат Массачусетс 02421, США

Ліцензія США № 2020



ІНФОРМАЦІЯ про застосування лікарського засобу

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ONCASPAR safely and effectively. See full prescribing information for ONCASPAR.

ONCASPAR (pegaspargase) injection, for intramuscular or intravenous use

Initial U.S. Approval: 1994

INDICATIONS AND USAGE

ONCASPAR is an asparagine specific enzyme indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for treatment of patients with:

- First line acute lymphoblastic leukemia (1.1)
- Acute lymphoblastic leukemia and hypersensitivity to asparaginase (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2,500 International Units/m² intramuscularly or intravenously no more frequently than every 14 days. (2.1)
- For intramuscular administration, limit the volume at a single injection site to 2 mL; if greater than 2 mL, use multiple injection sites. (2.2)
- For intravenous administration, give over a period of 1 to 2 hours in 100 mL of sodium chloride or dextrose injection 5%, through an infusion that is already running. (2.2)
- Do not administer ONCASPAR if drug has been frozen, stored at room temperature for more than 48 hours, or shaken or vigorously agitated. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 3,750 International Units/5 mL solution in a single-use vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

До Реєстраційного посвідчення

№ ВІД Д.

- History of serious allergic reactions to ONCASPAR. (4)
- History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy. (4)
- History of pancreatitis with prior L-asparaginase therapy. (4)
- History of serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylaxis or serious allergic reactions - Observe patients for one hour after administration. Discontinue ONCASPAR in patients with serious allergic reactions. (5.1)
- Thrombosis - Discontinue ONCASPAR in patients with serious thrombotic events. (5.2)
- Pancreatitis - Evaluate patients with abdominal pain for pancreatitis. Discontinue ONCASPAR in patients with pancreatitis. (5.3)
- Glucose intolerance - Monitor serum glucose. (5.4)
- Coagulopathy - Perform appropriate monitoring. (5.5)
- Hepatotoxicity - Perform appropriate monitoring. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥2%) are allergic reactions (including anaphylaxis), central nervous system (CNS) thrombosis, coagulopathy, elevated transaminases, hyperbilirubinemia, hyperglycemia, and pancreatitis. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Baxalta US Inc., customer service at 1-800-999-1785 or contact the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 10/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 First Line Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
- 1.2 Acute Lymphoblastic Leukemia and Hypersensitivity to Asparaginase

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Instructions for Administration
- 2.3 Preparation and Handling Precautions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Anaphylaxis and Serious Allergic Reactions
- 5.2 Thrombosis
- 5.3 Pancreatitis
- 5.4 Glucose Intolerance
- 5.5 Coagulopathy
- 5.6 Hepatotoxicity and Abnormal Liver Function

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Allergic Reactions
- 6.3 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

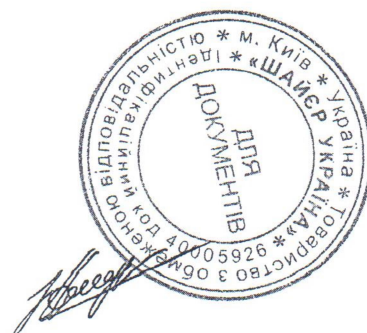
- 14.1 First-Line ALL
- 14.2 ALL Patients Hypersensitive to Asparaginase

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Serious Allergic Reactions
- 17.2 Thrombosis
- 17.3 Pancreatitis
- 17.4 Glucose Intolerance

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.



FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 First Line Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

ONCASPAR is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the first line treatment of patients with ALL.

1.2 Acute Lymphoblastic Leukemia and Hypersensitivity to Asparaginase

ONCASPAR is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with ALL and hypersensitivity to native forms of L-asparaginase.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

The recommended dose of ONCASPAR is 2,500 International Units/m² intramuscularly or intravenously. ONCASPAR should be administered no more frequently than every 14 days.

2.2 Instructions for Administration

When ONCASPAR is administered intramuscularly, the volume at a single injection site should be limited to 2 mL. If the volume to be administered is greater than 2 mL, multiple injection sites should be used. ONCASPAR does not contain a preservative. Use only one dose per vial; discard unused product.

When administered intravenously, ONCASPAR should be given over a period of 1 to 2 hours in 100 mL of sodium chloride or dextrose injection 5%, through an infusion that is already running. After the solution is diluted for intravenous use, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution should be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Storage after dilution should not exceed 48 hours from the time of preparation to completion of administration. Protect infusion bags from direct sunlight.

2.3 Preparation and Handling Precautions

Do not administer ONCASPAR if drug has been:

- frozen
- stored at room temperature 15° to 25°C (59° to 77°F) for more than 48 hours
- shaken or vigorously agitated [see *How Supplied/Storage and Handling* (16)]

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter, cloudiness, or discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If any of these are present, discard the vial.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

3,750 International Units/5 mL solution in a single-use vial.

4 CONTRAINDICATIONS

- History of serious allergic reactions to ONCASPAR.
- History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy.
- History of pancreatitis with prior L-asparaginase therapy.
- History of serious hemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy.

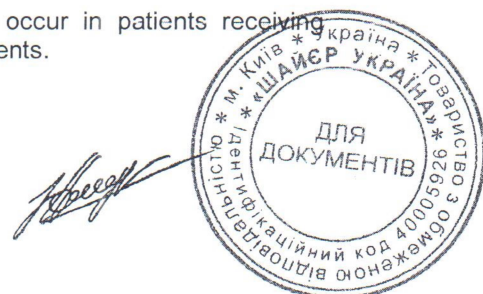
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Anaphylaxis and Serious Allergic Reactions

Anaphylaxis and serious allergic reactions can occur in patients receiving ONCASPAR. The risk of serious allergic reactions is higher in patients with known hypersensitivity to other forms of L-asparaginase. Observe patients for 1 hour after administration of ONCASPAR in a setting with resuscitation equipment and other agents necessary to treat anaphylaxis (for example, epinephrine, oxygen, intravenous steroids, antihistamines). Discontinue ONCASPAR in patients with serious allergic reactions.

5.2 Thrombosis

Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis can occur in patients receiving ONCASPAR. Discontinue ONCASPAR in patients with serious thrombotic events.



5.3 Pancreatitis

Pancreatitis can occur in patients receiving ONCASPAR. Evaluate patients with abdominal pain for evidence of pancreatitis. Discontinue ONCASPAR in patients with pancreatitis.

5.4 Glucose Intolerance

Glucose intolerance can occur in patients receiving ONCASPAR. In some cases, glucose intolerance is irreversible. Monitor serum glucose.

5.5 Coagulopathy

Increased prothrombin time, increased partial thromboplastin time, and hypofibrinogenemia can occur in patients receiving ONCASPAR. Monitor coagulation parameters at baseline and periodically during and after treatment. Initiate treatment with fresh-frozen plasma to replace coagulation factors in patients with severe or symptomatic coagulopathy.

5.6 Hepatotoxicity and Abnormal Liver Function

Hepatotoxicity and abnormal liver function, including elevations of AST (SGOT), ALT (SGPT), alkaline phosphatase, bilirubin (direct and indirect), and depression of serum albumin, and plasma fibrinogen can occur. Perform appropriate monitoring.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described in greater detail in other sections of the label:

- Anaphylaxis and serious allergic reactions [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Serious thrombosis [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Pancreatitis [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Glucose intolerance [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Coagulopathy [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Hepatotoxicity and abnormal liver function [see Warnings and Precautions (5.6)]

The most common adverse reactions with ONCASPAR are allergic reactions (including anaphylaxis), hyperglycemia, pancreatitis, central nervous system (CNS) thrombosis, coagulopathy, hyperbilirubinemia, and elevated transaminases.

Hyperlipidemia (hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia) has been reported in patients exposed to ONCASPAR.

6.1 Clinical Trials Experience

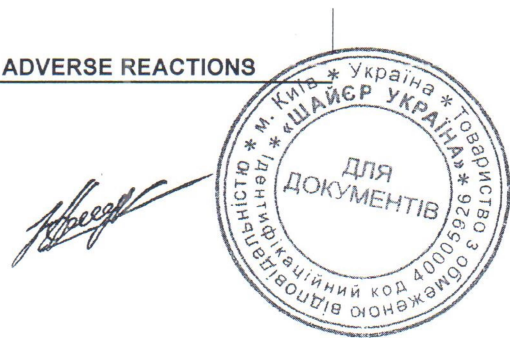
Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the adverse reaction rates observed cannot be directly compared to rates in other clinical trials and may not reflect the rates observed in clinical practice.

First-Line ALL

The data presented below are derived from 2 studies in patients with standard-risk ALL who received ONCASPAR as a component of first-line multi-agent chemotherapy. Study 1 was a randomized (1:1), active-controlled study that enrolled 118 patients, with a median age of 4.7 years (1.1-9.9 years), of whom 54% were males and 65% White, 14% Hispanic, 8% Black, 8% Asian, and 6% other. Of the 59 patients in Study 1 who were randomized to ONCASPAR, 48 patients (81%) received all 3 planned doses of ONCASPAR, 6 (10%) received 2 doses, 4 (7%) received 1 dose, and 1 patient (2%) did not receive the assigned treatment. Study 2 is an ongoing, multi-factorial design study in which all patients received ONCASPAR as a component of various multi-agent chemotherapy regimens; interim safety data are available for 2,770 patients. Study participants had a median age of 4 years (1-10 years), and were 55% male, 68% White, 18% Hispanic, 4% Black, 3% Asian, and 7% other. Per protocol, the schedule of ONCASPAR varied by treatment arm, with intermittent doses of ONCASPAR for up to 10 months.

In Study 1, detailed safety information was collected for pre-specified adverse reactions identified as asparaginase-induced adverse reactions and for grade 3 and 4 non-hematologic adverse reactions according to the Children's Cancer Group (CCG) Toxicity and Complication Criteria. The per-patient incidence, by treatment arm, for these selected adverse reactions occurring at a severity of grade 3 or 4 are presented in Table 1 below:

TABLE 1
STUDY 1: PER-PATIENT INCIDENCE OF SELECTED GRADE 3 AND 4 ADVERSE REACTIONS



	ONCASPAR (n=58)	Native <i>E. coli</i> L-Asparaginase (n=59)
Abnormal Liver Tests	3 (5%)	5 (8%)
Elevated Transaminases ¹	2 (3%)	4 (7%)
Hyperbilirubinemia	1 (2%)	1 (2%)
Hyperglycemia	3 (5%)	2 (3%)
Central Nervous System Thrombosis	2 (3%)	2 (3%)
Coagulopathy ²	1 (2%)	3 (5%)
Pancreatitis	1 (2%)	1 (2%)
Clinical Allergic Reactions to Asparaginase	1 (2%)	0

¹ Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase.

² Prolonged prothrombin time or partial thromboplastin time; or hypofibrinogenemia.

Safety data were collected in Study 2 only for National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) version 2.0, grade 3 and 4 non-hematologic toxicities. In this study, the per-patient incidence for the following adverse reactions occurring during treatment courses in which patients received ONCASPAR were: elevated transaminases, 11%; coagulopathy, 7%; hyperglycemia, 5%; CNS thrombosis/hemorrhage, 2%; pancreatitis, 2%; clinical allergic reaction, 1%; and hyperbilirubinemia, 1%. There were 3 deaths due to pancreatitis.

Previously Treated ALL

Adverse reaction information was obtained from 5 clinical trials that enrolled a total of 174 patients with relapsed ALL who received ONCASPAR as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy. The toxicity profile of ONCASPAR in patients with previously treated relapsed ALL is similar to that reported above with the exception of clinical allergic reactions (see Table 2). The most common adverse reactions of ONCASPAR were clinical allergic reactions, elevated transaminases, hyperbilirubinemia, and coagulopathies. The most common serious adverse events due to ONCASPAR treatment were thrombosis (4%), hyperglycemia requiring insulin therapy (3%), and pancreatitis (1%).

6.2 Allergic Reactions

Allergic reactions include the following: bronchospasm, hypotension, laryngeal edema, local erythema or swelling, systemic rash, and urticaria.

First-Line ALL

Among 58 ONCASPAR-treated patients enrolled in Study 1, clinical allergic reactions were reported in 2 patients (3%). One patient experienced a grade 1 allergic reaction and the other grade 3 hives; both occurred during the first delayed intensification phase of the study (see Table 2).

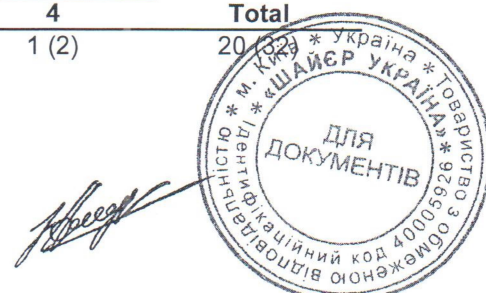
Previously Treated ALL

Among 62 patients with relapsed ALL and prior hypersensitivity reactions to asparaginase, 35 patients (56%) had a history of clinical allergic reactions to native *Escherichia (E.) coli* L-asparaginase, and 27 patients (44%) had a history of clinical allergic reactions to both native *E. coli* and native *Erwinia* L-asparaginase. Twenty (32%) of these 62 patients experienced clinical allergic reactions to ONCASPAR (see Table 2).

Among 112 patients with relapsed ALL with no prior hypersensitivity reactions to asparaginase, 11 patients (10%) experienced clinical allergic reactions to ONCASPAR (see Table 2).

TABLE 2
INCIDENCE OF CLINICAL ALLERGIC REACTIONS, OVERALL AND BY SEVERITY GRADE

Patient Status	Toxicity Grade, n (%)				Total
	1	2	3	4	
Previously	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Hypersensitive					



Patients (n=62)					
Non-Hypersensitive Patients (n=112)	5 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	11 (10)
First Line (n=58)	1 (2)	0	1 (2)	0	2 (3)

6.3 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity, defined as development of binding and/or neutralizing antibodies to the product.

In Study 1, ONCASPAR-treated patients were assessed for evidence of binding antibodies using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The incidence of protocol-specified "high-titer" antibody formation was 2% in Induction (n=48), 10% in Delayed Intensification 1 (n=50), and 11% in Delayed Intensification 2 (n=44). There is insufficient information to determine whether the development of antibodies is associated with an increased risk of clinical allergic reactions, altered pharmacokinetics, or loss of anti-leukemic efficacy.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay, and the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors including sample handling, concomitant medications, and underlying disease. Therefore, comparison of the incidence of antibodies to ONCASPAR with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies, between ONCASPAR and other drugs, have been performed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with ONCASPAR. It is also not known whether ONCASPAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. ONCASPAR should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ONCASPAR is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ONCASPAR, a decision should be made to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

[see Clinical Studies (14.1)]

8.5 Geriatric Use

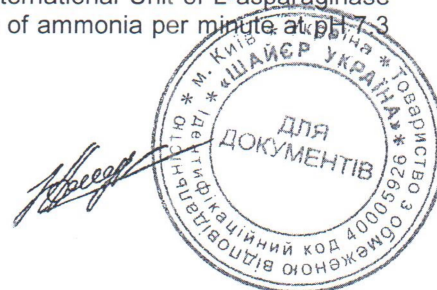
Clinical studies of ONCASPAR did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently than younger subjects.

10 OVERDOSAGE

Three patients received 10,000 International Units/m² of ONCASPAR as an intravenous infusion. One patient experienced a slight increase in liver enzymes. A second patient developed a rash 10 minutes after the start of the infusion, which was controlled with the administration of an antihistamine and by slowing down the infusion rate. A third patient did not experience any adverse reactions.

11 DESCRIPTION

ONCASPAR (pegaspargase) is L-asparaginase (L-asparagine amidohydrolase) that is covalently conjugated to monomethoxypolyethylene glycol (mPEG). L-asparaginase is a tetrameric enzyme that is produced endogenously by *E. coli* and consists of identical 34.5 kDa subunits. Approximately 69 to 82 molecules of mPEG are linked to L-asparaginase; the molecular weight of each mPEG molecule is about 5 kDa. ONCASPAR activity is expressed in International Units. One International Unit of L-asparaginase is defined as the amount of enzyme required to generate 1 micromole of ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C.



ONCASPAR is supplied as a clear, colorless, preservative-free, isotonic sterile solution in phosphate-buffered saline, pH 7.3. Each milliliter contains 750 ± 150 International Units of pegaspargase, dibasic sodium phosphate, USP (5.58 mg), monobasic sodium phosphate, USP, (1.20 mg) and sodium chloride, USP (8.50 mg) in water for injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of ONCASPAR is thought to be based on selective killing of leukemic cells due to depletion of plasma asparagine. Some leukemic cells are unable to synthesize asparagine due to a lack of asparagine synthetase and are dependent on an exogenous source of asparagine for survival. Depletion of asparagine, which results from treatment with the enzyme L-asparaginase, kills the leukemic cells. Normal cells, however, are less affected by the depletion due to their ability to synthesize asparagine.

12.2 Pharmacodynamics

In Study 1, pharmacodynamics were assessed in 57 newly diagnosed pediatric patients with standard-risk ALL who received three intramuscular doses of ONCASPAR ($2,500$ International Units/ m^2), one each during induction and two delayed intensification treatment phases.

Pharmacodynamic activity was assessed through serial measurements of asparagine in sera ($n=57$) and cerebrospinal fluid (CSF) ($n=50$). The data for asparagine depletion are presented in CLINICAL STUDIES [see *Clinical Studies* (14)].

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic assessments were based on an enzymatic assay measuring asparaginase activity. Serum pharmacokinetics were assessed in 34 newly diagnosed pediatric patients with standard-risk ALL in Study 1 following intramuscular administration of $2,500$ International Units/ m^2 . The elimination half-life of ONCASPAR was approximately 5.8 days during the induction phase. Similar elimination half-lives were observed during Delayed Intensification 1 and Delayed Intensification 2. Concentrations greater than 0.1 International Units/mL were observed in over 90% of the samples from patients treated with ONCASPAR during induction, Delayed Intensification 1, and Delayed Intensification 2 for approximately 20 days.

In 3 pharmacokinetic studies, 37 patients with relapsed ALL received ONCASPAR at $2,500$ International Units/ m^2 intramuscularly every 2 weeks. The plasma half-life of ONCASPAR was 3.2 ± 1.8 days in 9 patients who were previously hypersensitive to native *E. coli* L-asparaginase and 5.7 ± 3.2 days in 28 non-hypersensitive patients. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) was 9.5 ± 4.0 International Units/mL/day in the previously hypersensitive patients and 9.8 ± 6.0 International Units/mL/day in the non-hypersensitive patients.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

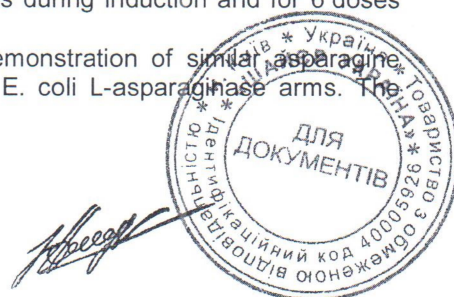
- No long-term carcinogenicity studies in animals have been performed with ONCASPAR.
- No relevant studies addressing mutagenic potential have been conducted. ONCASPAR did not exhibit a mutagenic effect when tested against *Salmonella typhimurium* strains in the Ames assay.
- No studies have been performed on impairment of fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 First-Line ALL

The safety and effectiveness of ONCASPAR was evaluated in an open-label, multicenter, randomized, active-controlled study (Study 1). In this study, 118 pediatric patients aged 1 to 9 years with previously untreated standard-risk ALL were randomized 1:1 to ONCASPAR or native *E. coli* L-asparaginase as part of combination therapy. ONCASPAR was administered intramuscularly at a dose of $2,500$ International Units/ m^2 on Day 3 of the 4-week induction phase and on Day 3 of each of two 8-week delayed intensification phases. Native *E. coli* L-asparaginase was administered intramuscularly at a dose of $6,000$ International Units/ m^2 three times weekly for 9 doses during induction and for 6 doses during each delayed intensification phase.

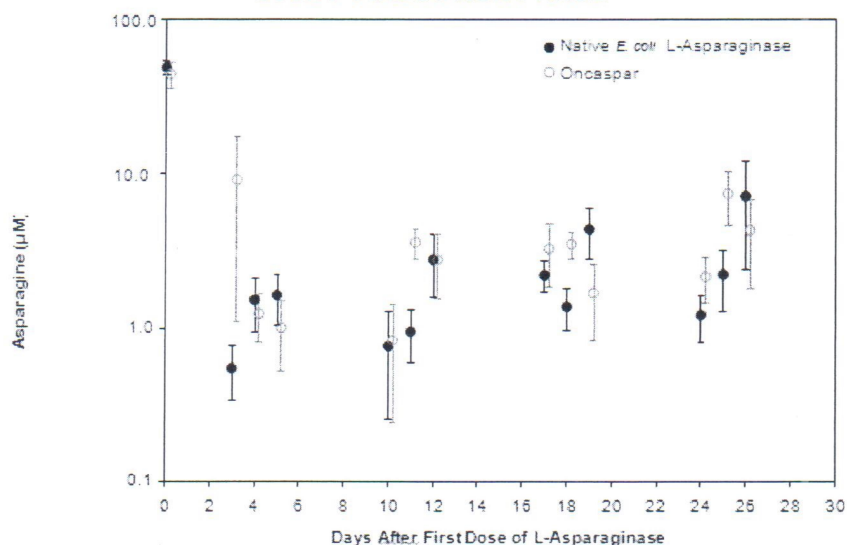
The primary determination of effectiveness was based on demonstration of similar asparagine depletion (magnitude and duration) in the ONCASPAR and native *E. coli* L-asparaginase arms. The



protocol-specified goal was achievement of asparagine depletion to a serum concentration of $\leq 1 \mu\text{M}$. The proportion of patients with this level of depletion was similar between the 2 study arms during all 3 phases of treatment at the protocol-specified time points.

In all phases of treatment, serum asparagine concentrations decreased within 4 days of the first dose of asparaginase in the treatment phase and remained low for approximately 3 weeks for both ONCASPAR and native *E. coli* L-asparaginase arms. Serum asparagine concentrations during the induction phase are shown in Figure 1. The patterns of serum asparagine depletion in the 2 delayed intensification phases are similar to the pattern of serum asparagine depletion in the induction phase.

FIGURE 1
MEAN ($\pm$ STANDARD ERROR) SERUM ASPARAGINE CONCENTRATIONS DURING STUDY 1 INDUCTION PHASE



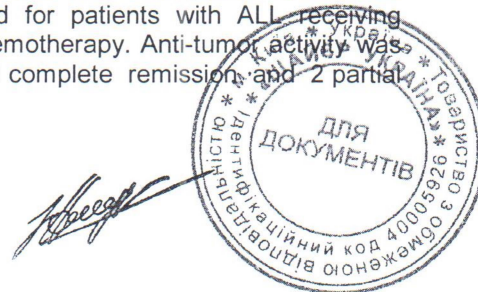
Note: ONCASPAR (2,500 International Units/m² intramuscular) was administered on Day 3 of the 4-week induction phase. Native *E. coli* L-asparaginase (6,000 International Units/m² intramuscular) was administered 3 times weekly for 9 doses during induction.

CSF asparagine concentrations were determined in 50 patients during the induction phase. CSF asparagine decreased from a mean pretreatment concentration of 3.1 μM to 1.7 μM on Day 4 $\pm$ 1 and 1.5 μM at 25 $\pm$ 1 days after administration of ONCASPAR. These findings were similar to those observed in the native *E. coli* L-asparaginase treatment arm.

While the 3-year Event-Free Survival (EFS) for the ONCASPAR and native *E. coli* L-asparaginase study arms were similar and in the range of 80%, Study 1 was not designed to evaluate for differences in EFS rates.

14.2 ALL Patients Hypersensitive to Asparaginase

The safety and effectiveness of ONCASPAR was evaluated in 4 open-label studies enrolling a total of 42 patients with multiply-relapsed, acute leukemia [39 (93%) with ALL] with a history of prior clinical allergic reaction to asparaginase. Hypersensitivity to asparaginase was defined by a history of systemic rash, urticaria, bronchospasm, laryngeal edema, hypotension, or local erythema, urticaria, or swelling, greater than 2 centimeters, for at least 10 minutes following administration of any form of native *E. coli* L-asparaginase. All patients received ONCASPAR at a dose of 2,000 or 2,500 International Units/m² administered intramuscularly or intravenously every 14 days. Patients received ONCASPAR as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy. The re-induction response rate was 50% (95% confidence interval: 35%, 65%), based upon 36% complete remissions and 14% partial remissions. These results were similar to the overall response rates reported for patients with ALL receiving second-line, native *E. coli* L-asparaginase-containing re-induction chemotherapy. Anti-tumor activity was also observed with single-agent ONCASPAR. Three responses (1 complete remission and 2 partial



24

remissions) were observed in 9 adult and pediatric patients with relapsed ALL and hypersensitivity to native *E. coli* L-asparaginase.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ONCASPAR (pegaspargase) is supplied as a sterile solution in Type I single-use vials containing 3,750 International Units of L-asparaginase per 5 mL solution (NDC 0944-3810-01).

Store ONCASPAR under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). *Do not shake or freeze product.* Protect from light. Do not use ONCASPAR after the expiration date on the vial.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Serious Allergic Reactions

- Inform patients of the possibility of serious allergic reactions, including anaphylaxis, and to seek immediate medical care for any swellings or difficulty breathing.

17.2 Thrombosis

- Inform patients to seek immediate medical attention for severe headache, arm or leg swelling, acute shortness of breath, or chest pain.

17.3 Pancreatitis

- Advise patients to seek immediate medical attention for severe abdominal pain.

17.4 Glucose Intolerance

- Advise patients to immediately report excessive thirst or increase in the volume or frequency of urination.

BAXALTA® and ONCASPAR® are trademarks of Baxalta Incorporated, a wholly-owned, indirect subsidiary of Shire plc.

SHIRE and the Shire Logo are trademarks or registered trademarks of Shire Pharmaceutical Holdings Ireland Limited or its affiliates.

I-301-21-US-E

Manufactured by: Baxalta US Inc., Lexington, MA 02421
U.S. License No. 2020

