

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oncaspar 750 U/ml κόνις για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3.750 μονάδες (U)** πεγασπαργάσης*.

Μετά από την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 750 U πεγασπαργάσης (750 U/ml).

*Η δραστική ουσία προκύπτει από την ομοιοπολική σύζευξη L-ασπαραγινάσης προέλευσης *Escherichia coli* με μονο-μεθοξύ-πολυαιθυλενογλυκόλη

**Ως μία μονάδα ορίζεται η ποσότητα του ενζύμου που απαιτείται για την απελευθέρωση 1 μmol αμμωνίας ανά λεπτό σε τιμή pH ίση με 7,3 και σε θερμοκρασία 37 °C

Η δραστηριότητα του φαρμακευτικού προϊόντος αυτού δεν θα πρέπει να συγκρίνεται με αυτήν άλλων πεγκυλιωμένων ή μη πεγκυλιωμένων πρωτεϊνών της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 5.1.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oncaspar ενδείκνυται ως συστατικό της αντινεοπλασματικής θεραπείας συνδυασμού για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) σε παιδιατρικούς ασθενείς, από τη γέννηση έως την ηλικία των 18 ετών, καθώς και σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Oncaspar θα πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται από ιατρούς ή/και υγειονομικό προσωπικό με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών προϊόντων. Θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά σε νοσοκομειακό περιβάλλον, όπου είναι διαθέσιμος ο κατάλληλος εξοπλισμός αναζωογόνησης. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Το Oncaspar χορηγείται συνήθως στο πλαίσιο πρωτοκόλλων συνδυασμένης χημειοθεραπείας με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Συνιστώμενη αγωγή προφύλαξης

Να χορηγείται στους ασθενείς αγωγή προφύλαξης με παρακεταμόλη, έναν αναστολέα των υποδοχέων H-1 (π.χ. διφαινυδραμίνη) και έναν αναστολέα των υποδοχέων H-2 (π.χ. φαμοτιδίνη) 30-60 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Oncaspar για να μειωθεί ο κίνδυνος και η σοβαρότητα τόσο των αντιδράσεων έγχυσης όσο και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς και ενήλικες ηλικίας ≤21 ετών

Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με εμβαδόν επιφάνειας σώματος (ΕΕΣ) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ και ηλικίας ≤ 21 ετών είναι 2.500 U πεγασπαργάσης (που ισοδυναμούν με 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 εμβαδού επιφάνειας σώματος κάθε 14 ημέρες.

Τα παιδιά με εμβαδόν επιφάνειας σώματος $<0,6 \text{ m}^2$ θα πρέπει να λαμβάνουν $82,5 \text{ U}$ πεγασπαργάσης (που ισοδυναμούν με $0,1 \text{ ml}$ Oncaspar)/kg βάρους σώματος κάθε 14 ημέρες.

Ενήλικες ηλικίας >21 ετών

Εφόσον δεν έχει συνταγογραφηθεί διαφορετικά, η συνιστώμενη δοσολογία σε ενήλικες ηλικίας >21 ετών είναι 2.000 U πεγασπαργάσης (που ισοδυναμούν με $2,67 \text{ ml}$ Oncaspar/ m^2 εμβαδού επιφάνειας σώματος κάθε 14 ημέρες).

Η θεραπεία μπορεί να παρακολουθείται βάσει της ελάχιστης δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό που μετράται πριν από την επόμενη χορήγηση πεγασπαργάσης. Εάν οι τιμές της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης δεν φτάσουν τα στοχευόμενα επίπεδα, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης διαφορετικού παρασκευάσματος ασπαραγινάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η πεγασπαργάση είναι μια πρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους, δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς και δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Oncaspar μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδομυϊκής (EM) ένεσης ή ενδοφλέβιας (EΦ) έγχυσης.

Για μικρότερους όγκους, η προτιμώμενη οδός χορήγησης είναι η ενδομυϊκή. Όταν το Oncaspar χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση, ο όγκος που ενίεται σε μία θέση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 ml σε παιδιά και εφήβους και τα 3 ml σε ενήλικες. Εάν χορηγείται ένας μεγαλύτερος όγκος, η δόση θα πρέπει να μοιράζεται και να χορηγείται σε αρκετές θέσεις ένεσης.

Η ενδοφλέβια έγχυση του Oncaspar χορηγείται συνήθως κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου 1 έως 2 ωρών, σε 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ($0,9\%$) ή διαλύματος γλυκόζης 5% .

Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με ήδη χορηγούμενη έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ή γλυκόζης 5% . Μην εγχύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Oncaspar.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]· τρανσαμινάσες >10 φορές το ULN).

Ιστορικό σοβαρής θρόμβωσης με προηγούμενη θεραπεία με L-ασπαραγινάση.

Ιστορικό παγκρεατίτιδας, συμπεριλαμβανομένης παγκρεατίτιδας που σχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με L-ασπαραγινάση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ιστορικό σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων με προηγούμενη θεραπεία με L-ασπαραγινάση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντισώματα κατά της ασπαραγινάσης

Τα αντισώματα αντι-ασπαραγινάσης μπορεί να σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας της ασπαραγινάσης λόγω δυνητικής δράσης εξουδετέρωσης αυτών των αντισωμάτων. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διαφορετικού παρασκευάσματος ασπαραγινάσης.

Η μέτρηση του επιπέδου δραστηριότητας της ασπαραγινάσης στον ορό ή στο πλάσμα μπορεί να πραγματοποιείται για τον αποκλεισμό του ενδεχομένου επιταχυνόμενης μείωσης της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης.

Υπερευαισθησία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορούν να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην πεγασπαργάση, περιλαμβανομένης της απειλητικής για τη ζωή αναφυλαξίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με γνωστή υπερευαισθησία σε σκευάσματα ασπαραγινάσης που προέρχονται από *E. Coli*. Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, οίδημα στα χείλη, οίδημα στους οφθαλμούς, ερύθημα, μειωμένη αρτηριακή πίεση, βρογχόσπασμο, δύσπνοια, κνησμό και εξάνθημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Να χορηγείται στους ασθενείς αγωγή προφύλαξης 30-60 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Oncaspar (βλ. παράγραφο 4.2).

Ως τακτικό μέτρο προφύλαξης, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά τη χορήγηση. Θα πρέπει να διατίθεται εξοπλισμός αναζωογόνησης και λοιπά κατάλληλα μέσα για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας (επινεφρίνη, οξυγόνο, ενδοφλέβια στεροειδή, κ.λπ.). Το Oncaspar θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Ως ένα μέτρο αντιμετώπισης, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, ενδέχεται να ενδείκνυται η χορήγηση αντιισταμινικών, κορτικοστεροειδών και αγγειοσυσπαστικών.

Επιδράσεις στο πάγκρεας

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγικής ή της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας με θανατηφόρα έκβαση, σε ασθενείς που έλαβαν το Oncaspar (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της παγκρεατίτιδας, η οποία εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Oncaspar θα πρέπει να διακόπτεται, ενώ εάν η παγκρεατίτιδα επιβεβαιωθεί, η λήψη του Oncaspar δεν θα πρέπει να ξεκινάει εκ νέου.

Τα επίπεδα της αμυλάσης ή/και της λιπάσης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά προκειμένου να αναγνωριστούν πρώιμα σημεία φλεγμονής του παγκρέατος. Θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, καθώς ενδέχεται να μειωθεί η ανοχή στη γλυκόζη από την ταυτόχρονη χρήση του Oncaspar με πρεδνιζόνη.

Διαταραχές πήκτικότητας

Στους ασθενείς που λαμβάνουν πεγασπαργάση μπορούν να εκδηλωθούν σοβαρά θρομβωτικά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης του οβελιαίου κόλπου (βλ. παράγραφο 4.8). Το Oncaspar θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με σοβαρά θρομβωτικά συμβάντα.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν πεγασπαργάση μπορούν να εμφανιστούν αυξημένες τιμές χρόνου προθρομβίνης (PT), αυξημένες τιμές χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT), καθώς και υποϊνωδογοναιμία. Οι παράμετροι της πήξης θα πρέπει να ελεγχθούν στην αρχή της αγωγής και να

παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με αντιπηκτική δράση (όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα) (βλ. παράγραφο 4.5), ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα σχήμα χημειοθεραπείας που περιλαμβάνει μεθοτρεξάτη, δαουνορουβικίνη, κορτικοστεροειδή. Όταν υπάρχει σημαντική μείωση των επιπέδων ινωδογόνου ή ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (ΑΤΙΙΙ), εξετάστε το ενδεχόμενο στοχευμένης κατάλληλης θεραπείας υποκατάστασης.

Οστεονέκρωση

Παρουσία γλυκοκορτικοειδών, η οστεονέκρωση (ανάγγεια νέκρωση) είναι μια πιθανή επιπλοκή της υπερπηκτικότητας που παρατηρείται σε παιδιά και εφήβους με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στα κορίτσια (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Επομένως, συνιστάται στενή παρακολούθηση παιδιατρικών και έφηβων ασθενών προκειμένου να ανιχνευθούν τυχόν κλινικά σημεία/συμπτώματα οστεονέκρωσης. Η κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού θα πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο διαχείρισης κάθε ασθενή με βάση την ατομική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της ΟΛΛ και τις αρχές της υποστηρικτικής φροντίδας.

Επιδράσεις στο ήπαρ

Η θεραπεία συνδυασμού με Oncaspar και άλλα ηπατοτοξικά προϊόντα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ηπατική τοξικότητα βαριάς μορφής.

Απαιτείται προσοχή όταν το Oncaspar χορηγείται σε συνδυασμό με ηπατοτοξικά προϊόντα, ειδικά εάν υφίσταται προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αλλαγές στις παραμέτρους ηπατικής λειτουργίας.

Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε ασθενείς θετικούς για το χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας, κατά τη θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (π.χ. ιματινίμπη) σε συνδυασμό με θεραπεία με L-ασπαραγινάση. Αυτό το γεγονός θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο της χρήσης του Oncaspar σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Λόγω του κινδύνου υπερχολερυθριναιμίας, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων χολερυθρίνης κατά την έναρξη της αγωγής και πριν από κάθε δόση.

Επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Η θεραπεία συνδυασμού με Oncaspar μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έχουν αναφερθεί περιστατικά εγκεφαλοπάθειας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας) (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Oncaspar ενδέχεται να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα που εκδηλώνονται ως υπνηλία, σύγχυση, σπασμοί. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τέτοια συμπτώματα, ειδικά εάν το Oncaspar χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με νευροτοξικά προϊόντα (όπως βινκριστίνη και μεθοτρεξάτη, βλ. παράγραφο 4.5).

Μυελοκαταστολή

Η πεγασπαργάση ενδέχεται να προκαλέσει μυελοκαταστολή, είτε άμεσα είτε έμμεσα (μεταβάλλοντας τις μυελοκατασταλτικές επιδράσεις άλλων παραγόντων, όπως της μεθοτρεξάτης ή της 6-μερκαπτοπουρίνης). Ως εκ τούτου, η χρήση του Oncaspar μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων.

Η μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοβλαστών είναι συχνά αρκετά σημαντική, ενώ κατά τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας παρατηρούνται συχνά φυσιολογικοί ή υπερβολικά χαμηλοί αριθμοί λευκοκυττάρων. Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από σημαντική αύξηση των επιπέδων του ουρικού οξέος στον ορό. Ενδέχεται να εκδηλωθεί νεφροπάθεια από ουρικό οξύ. Για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι αριθμοί των κυττάρων του περιφερικού αίματος και ο μυελός των οστών του ασθενούς.

Υπεραμμωναιμία

Η ασπαραγινάση διευκολύνει την ταχεία μετατροπή της ασπαραγίνης και της γλουταμίνης σε ασπार्टικό οξύ και γλουταμικό οξύ, με την αμμωνία να αποτελεί το κοινό υποπροϊόν και των δύο αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, η ενδοφλέβια χορήγηση ασπαραγινάσης μπορεί να προκαλέσει την απότομη αύξηση των επιπέδων της αμμωνίας στον ορό μετά τη χορήγηση.

Τα συμπτώματα της υπεραιμμωναιμίας είναι συχνά παροδικά και μπορούν να περιλαμβάνουν: ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, ζάλη και εξάνθημα. Σε βαριές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί εγκεφαλοπάθεια με ή χωρίς ηπατική δυσλειτουργία, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα. Εάν υπάρχουν συμπτώματα υπεραιμμωναιμίας, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα της αμμωνίας.

Αντισύλληψη

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Oncaspar και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή του Oncaspar, πρέπει να εφαρμόζεται αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης που δεν περιλαμβάνει από του στόματος αντισυλληπτικά. Καθώς μια έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των από του στόματος αντισυλληπτικών και της πεγασπαργάσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δεν θεωρείται αποδεκτή μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, που μπορεί να ειπωθεί ότι, είναι στην πραγματικότητα «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μείωση των επιπέδων των πρωτεϊνών του ορού που προκαλείται από την πεγασπαργάση μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες.

Επιπλέον, μέσω της αναστολής της πρωτεϊνσύνθεσης και της κυτταρικής διαίρεσης, η πεγασπαργάση μπορεί να διαταράξει τον μηχανισμό δράσης άλλων ουσιών, οι οποίες έχουν ανάγκη την κυτταρική διαίρεση προκειμένου να είναι αποτελεσματικές, π.χ. η μεθοτρεξάτη. Η μεθοτρεξάτη και η κυταραβίνη μπορούν να αλληλεπιδράσουν με διαφορετικούς τρόπους με το Oncaspar: η προηγούμενη χορήγησή τους μπορεί να αυξήσει συνεργικά τη δράση της πεγασπαργάσης. Εάν οι ουσίες αυτές χορηγηθούν μετέπειτα, η δράση της πεγασπαργάσης μπορεί να αποδυναμωθεί ανταγωνιστικά.

Η πεγασπαργάση μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό και την κάθαρση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων, βάσει των επιδράσεών της στην πρωτεϊνσύνθεση και την ηπατική λειτουργία, καθώς και από τη χρήση της σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με το ένζυμο CYP.

Η χρήση του Oncaspar μπορεί να οδηγήσει σε διακύμανση των επιπέδων των παραγόντων πήξης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αυξημένη τάση για αιμορραγία και/ή για θρόμβωση. Απαιτείται, συνεπώς, προσοχή όταν συγχρηγούνται αντιπηκτικά όπως η κουμαρίνη, η ηπαρίνη, η διπυριδαμόλη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα, ή όταν χορηγείται ταυτόχρονα σχήμα χημειοθεραπείας που περιλαμβάνει μεθοτρεξάτη, δαουνορουβικίνη, κορτικοστεροειδή.

Σε ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών (π.χ. πρεδνιζόνης) και πεγασπαργάσης, οι μεταβολές στις παραμέτρους της πήξης [π.χ. πτώση των επιπέδων ινωδογόνου και ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III (ATIII)] μπορεί να είναι πιο έντονες.

Η πεγασπαργάση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή σε παιδιά και εφήβους όταν και οι δύο θεραπείες χορηγούνται ταυτόχρονα, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στα κορίτσια, μέσω πιθανής αύξησης της έκθεσης στη δεξαμεθαζόνη. (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η άμεσα προηγηθείσα ή η ταυτόχρονη αγωγή με βινκριστίνη μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της πεγασπαργάσης. Η χορήγηση του Oncaspar πριν από τη βινκριστίνη μπορεί να αυξήσει τη νευροτοξικότητα της βινκριστίνης. Συνεπώς, η βινκριστίνη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 12 ώρες πριν από τη χορήγηση του Oncaspar, ώστε να ελαχιστοποιείται η τοξικότητα.

Μια έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ της πεγασπαργάσης και των αντισυλληπτικών από του στόματος δεν μπορεί να αποκλειστεί, λόγω της ηπατοτοξικότητας της πεγασπαργάσης, η οποία ενδέχεται να παρεμποδίσει την ηπατική κάθαρση των αντισυλληπτικών από του στόματος. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση του Oncaspar με αντισυλληπτικά από του στόματος δεν συνιστάται. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια μέθοδος διαφορετική από την αντισύλληψη από του στόματος (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Ο ταυτόχρονος εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων βαριάς μορφής, γεγονός που αποδίδεται στην ανοσοκατασταλτική δράση της πεγασπαργάσης, στην παρουσία υποκείμενης νόσου και σε χημειοθεραπεία συνδυασμού (βλ. παράγραφο 4.4). Ο εμβολιασμός με εμβόλια που περιέχουν ζώντες μικροοργανισμούς δεν θα πρέπει, συνεπώς, να πραγματοποιείται, προτού παρέλθει ένα χρονικό διάστημα 3 μηνών, μετά την περάτωση ολόκληρης της αντιλευχαιμικής αγωγής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με Oncaspar και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή του, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες πρέπει να εφαρμόζουν αποτελεσματική αντισύλληψη. Καθώς μια έμμεση αλληλεπίδραση μεταξύ του από του στόματος αντισυλληπτικού και της πεγασπαργάσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, τα αντισυλληπτικά από του στόματος δεν θεωρούνται επαρκώς ασφαλή σε μια τέτοια κλινική κατάσταση. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια μέθοδος διαφορετική από τα από του στόματος αντισυλληπτικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της L-ασπαργινάσης, ενώ δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Oncaspar, σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την πεγασπαργάση, αλλά μελέτες σε ζώα με την L-ασπαργινάση κατέδειξαν τερατογένεση (βλ. παράγραφο 5.3). Κατά συνέπεια και λόγω των φαρμακευτικών του ιδιοτήτων, το Oncaspar δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με πεγασπαργάση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγασπαργάση απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Βάσει των φαρμακολογικών της ιδιοτήτων, κανένας κίνδυνος για τα θηλάζοντα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ως μέτρο προφύλαξης, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Oncaspar και δεν πρέπει να συνεχίζεται παρά μόνο μετά τη διακοπή του Oncaspar.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να ερευνούν την επίδραση της πεγασπαργάσης στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Oncaspar έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Oncaspar μαζί με άλλα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα: υπνηλία, σύγχυση, ζάλη, συγκοπή, επιληπτική κρίση.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα ενώ λαμβάνουν Oncaspar, εάν νιώθουν αυτές ή παρουσιάζουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να εμποδίσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο αυτή έχουν προκύψει από δεδομένα μελετών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Oncaspar, σε ασθενείς που πάσχουν από ΟΛΛ. Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, προοπτικές, ανοιχτές, πολυκεντρικές μελέτες στις οποίες χορηγείται ενδοφλεβίως το Oncaspar σε δόση 2.500 U/m² ως θεραπεία σύγκρισης (μελέτες DFCI 11-001 και AALL07P4). Επιπλέον, λήφθηκαν υπόψη μελέτες στις οποίες το Oncaspar χορηγήθηκε μέσω της ενδομυϊκής οδού (μελέτες CCG-1962 και CCG-1991) για τον προσδιορισμό του προφίλ ασφαλείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Oncaspar (παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον 2 μελέτες με συχνότητα >10%) περιελάμβαναν: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, παρατεταμένο χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπεργλυκαιμία και εμπύρετη ουδετεροπενία.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Oncaspar (βαθμού 3 ή 4) που παρατηρήθηκαν στις μελέτες DFCI 11-001 και AALL07P4 με συχνότητα >5% περιελάμβαναν: αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπартική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, εμπύρετη ουδετεροπενία, υπεργλυκαιμία, αυξημένη λιπάση και παγκρεατίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Οι συχνότητες ορίζονται από την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με Oncaspar που έχουν αναφερθεί

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Λοιμώξεις, σήψη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές: Εμπύρετη ουδετεροπενία
	Συχνές: Αναιμία, διαταραχές πήκτικότητας
	Μη γνωστές: Ανεπάρκεια μυελού των οστών
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές: Υπερευαισθησία, κνίδωση, αναφυλακτική αντίδραση
	Μη γνωστές: Αναφυλακτική καταπληξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές: Ορεξη μειωμένη, υπεργλυκαιμία
	Συχνές: Υπερλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία
	Μη γνωστές: Διαβητική κετοξέωση, υπογλυκαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μη γνωστές: Συγχυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Επιληπτική κρίση, περιφερική κινητική νευροπάθεια, συγκοπή
	Σπάνιες: Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας
	Μη γνωστές: Υπνηλία, τρόμος*
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: Εμβολή**
	Συχνές: Θρόμβωση***
	Μη γνωστές: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία, θρόμβωση άνω οβελιαίου κόλπου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές: Υποξία
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές: Παγκρεατίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, ναυτία Συχνές: έμετος, στοματίτιδα, ασκίτης Σπάνιες: Παγκρεατίτιδα νεκρωτική, παγκρεατίτιδα αιμορραγική Μη γνωστές: Ψευδοκύστη του παγκρέατος, παρωτίτιδα*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές: Εξάνθημα Μη γνωστές: Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές: Ηπατοτοξικότητα, λιπώδης ήπαρ Σπάνιες: Ηπατική νέκρωση, ίκτερος, χολόσταση, ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Άλγος στα άκρα Μη γνωστές: Οστεονέκρωση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές: Νεφρική ανεπάρκεια οξεία*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Μη γνωστές: Πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές: Σωματικό βάρος μειωμένο, υπολευκωματιναιμία, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερτριγλυκεριδαιμία, ινωδογόνο αίματος μειωμένο, λιπάση αυξημένη, αμυλάση αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη Συχνές: Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος, διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο αυξημένο, υποκαλιαιμία, χοληστερόλη αίματος αυξημένη, υποϊνωδογοναιμία, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη Μη γνωστές: Ουρία αίματος αυξημένη, αντισώματα εναντίον της πεγασπαργάσης, αριθμός ουδετεροφίλων μειωμένος, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, υπεραμμωναιμία

* Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με άλλες ασπαραγινάσες στην κατηγορία

**Περιστατικά πνευμονικής εμβολής, φλεβικής θρόμβωσης, φλεβικής θρόμβωσης κάτω άκρων και επιπολής θρομβοφλεβίτιδας παρατηρήθηκαν στη μελέτη DFCI 11-001

***Υπόμνημα: θρόμβωση ΚΝΣ

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε συνδυασμό με θεραπεία με ασπαραγινάση. Παρόλο που δεν έχουν σχετιστεί ειδικά με τη χρήση πεγασπαργάσης, ενδέχεται να παρουσιαστούν με τη χρήση του Oncaspar:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Το Oncaspar μπορεί να προκαλέσει ήπια έως μέτρια μυελοκαταστολή, ενώ μπορούν να επηρεαστούν και οι τρεις κυτταρικές σειρές του αίματος.

Σχεδόν οι μισές από όλες τις σοβαρές αιμορραγίες και θρομβώσεις προσβάλλουν αγγεία του εγκεφάλου και μπορούν να οδηγήσουν π.χ. σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληπτική κρίση, κεφαλαλγία ή απώλεια συνείδησης.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Το Oncaspar ενδέχεται να προκαλέσει δυσλειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος που εκδηλώνονται ως σπασμοί και, λιγότερο συχνά, ως συγχυτική κατάσταση και υπνηλία (ήπιου βαθμού έκπτωση του επιπέδου συνείδησης).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να παρουσιαστεί σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS).

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχει περιγραφεί ήπιος τρόμος των δακτύλων.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Οι μισοί περίπου ασθενείς εκδηλώνουν αντιδράσεις του γαστρεντερικού ήπιας έως μέτριας μορφής, όπως απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετο, κοιλιακές κράμπες, διάρροια και απώλεια βάρους.

Οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να εμφανιστεί συχνά. Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές σχηματισμού ψευδοκύστεων (έως και τέσσερις μήνες μετά την τελευταία θεραπεία).

Αιμορραγική ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα εμφανίζεται σπάνια. Έχει περιγραφεί ένα περιστατικό παγκρεατίτιδας με ταυτόχρονη οξεία παρωτίτιδα, σε αγωγή με L-ασπαραγινάση. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά αιμορραγικής ή νεκρωτικής παγκρεατίτιδας με θανατηφόρα έκβαση. Τα επίπεδα της αμυλάσης του ορού μπορούν να αυξηθούν κατά τη διάρκεια καθώς και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Oncaspar.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιέχουν L-ασπαραγινάση ενδέχεται να εκδηλωθεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μπορεί να υπάρξει εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων στο δέρμα. Έχει περιγραφεί ένα περιστατικό τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (σύνδρομο Lyell) σε συνδυασμό με L-ασπαραγινάση.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Μεταβολές στην ενδοκρινή λειτουργία του παγκρέατος παρατηρούνται συχνά και εκφράζονται κυρίως με τη μορφή μη φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης. Έχουν περιγραφεί τόσο διαβητική κετοοξέωση όσο και υπερωσμωτική υπεργλυκαιμία, οι οποίες γενικά ανταποκρίνονται στη χορήγηση ινσουλίνης.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Έχει παρατηρηθεί μεταβολή στα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό, ενώ οι αλλαγές στις τιμές των λιπιδίων στον ορό, χωρίς κλινικά συμπτώματα τις περισσότερες φορές, είναι πολύ συχνές. Εμφανίζεται τακτικά άνοδος των επιπέδων της ουρίας του ορού, η οποία είναι ανεξάρτητη της δόσης και σχεδόν πάντοτε αποτελεί σημείο προνεφρικής μεταβολικής διαταραχής.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μετά την ένεση μπορεί να εμφανιστεί πυρεξία, η οποία συνήθως υποχωρεί αυτόματα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν ανιχνευθεί ειδικά αντισώματα εναντίον της πεγασπαργάσης, τα οποία έχουν συσχετιστεί, όχι συχνά, με αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Έχουν επίσης καταγραφεί αντισώματα εξουδετέρωσης που μειώνουν την κλινική αποτελεσματικότητα.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το Oncaspar μπορεί να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, περιλαμβανομένης της απειλητικής για τη ζωή αναφυλαξίας, αγγειοοίδηματος, οιδήματος στα χείλη, οιδήματος στους οφθαλμούς, ερυθήματος, μειωμένης αρτηριακής πίεσης, βρογχόσπασμου, δύσπνοιας, κνησμού και εξανθήματος (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η μεταβολή των παραμέτρων του ήπατος είναι συχνή. Παρατηρείται συχνά μια ανεξάρτητη από τη δόση άνοδος των τρανσαμινασών του ορού και της χολερυθρίνης του ορού.

Πολύ συχνά μπορεί να παρατηρηθεί λιπώδης ήπαρ. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές χολόστασης, ίκτερου, ηπατικής κυτταρικής νέκρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας με θανατηφόρα έκβαση.

Η διαταραγμένη πρωτεϊνσύνθεση μπορεί να οδηγήσει σε πτώση των πρωτεϊνών του ορού. Κατά τη διάρκεια της αγωγής παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών μια ανεξάρτητη από τη δόση μείωση της αλβουμίνης στον ορό.

Οι τύποι των ανεπιθύμητων ενεργειών με το Oncaspar είναι παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν με την εγγενή μη πεγκυλιωμένη L-ασπαραγινάση (π.χ. εγγενής ασπαραγινάση του *E. coli*).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακούσιας υπερδοσολογίας με το Oncaspar. Μετά την υπερδοσολογία, έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα, εξάνθημα και υπερχολερυθριναιμία. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη φαρμακολογική αντιμετώπιση για την υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα με συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XX24

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της L-ασπαραγινάσης είναι η ενζυματική διάσπαση του αμινοξέος L-ασπαραγίνης σε ασπαρατικό οξύ και αμμωνία. Η εξάντληση της L-ασπαραγίνης στο αίμα έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της πρωτεϊνσύνθεσης, της σύνθεσης του DNA και της σύνθεσης του RNA, ειδικά σε λευχαιμικούς βλάστες που αδυνατούν να συνθέσουν L-ασπαραγίνη, οπότε υφίστανται απόπτωση.

Τα φυσιολογικά κύτταρα, αντιθέτως, έχουν την ικανότητα σύνθεσης L-ασπαραγίνης και επηρεάζονται λιγότερο από την ταχεία εξάντλησή της κατά τη διάρκεια θεραπείας με το ένζυμο L-ασπαραγινάση. Η πεγκυλίωση δεν μεταβάλλει τις ενζυματικές ιδιότητες της L-ασπαραγινάσης, αλλά επιδρά στη φαρμακοκινητική και ανοσογονικότητα του ενζύμου.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αντιλευχαιμική δράση της L-ασπαραγινάσης σχετίζεται με την παρατεινόμενη εξάντληση της L-ασπαραγίνης στο αίμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η φαρμακοδυναμική (ΦΔ) επίδραση του Oncaspar αξιολογήθηκε μετά από ενδομυϊκή (μελέτη CCG-1962) και ενδοφλέβια χορήγηση (AALL07P4).

Στη Μελέτη CCG-1962, η ΦΔ επίδραση του Oncaspar αξιολογήθηκε μέσω διαδοχικών μετρήσεων της ασπαραγίνης στον ορό (n=57) και στο ENY (n=50) σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ τυπικού κινδύνου, που έλαβαν τρεις ενδομυϊκές δόσεις Oncaspar (2.500 μονάδες/m² ΕΕΣ), μία κατά τη φάση επαγωγής της θεραπείας και από μία κατά τις δύο φάσεις όψιμης εντατικοποίησης της θεραπείας. Η μείωση της συγκέντρωσης της ασπαραγίνης στον ορό ήταν εμφανής την 4η ημέρα μετά

την πρώτη δόση επαγωγής και η ελάχιστη τιμή επιτεύχθηκε την 10η ημέρα μετά τη δόση. Η συγκέντρωση ασπαραγίνης στον ορό περίπου σε 1 μM διατηρήθηκε για περίπου 3 εβδομάδες. Η συγκέντρωση της ασπαραγίνης μειώθηκε σε $<3 \mu\text{M}$ όταν η δραστηριότητα της ασπαραγινάσης ήταν $>0,1 \text{ U/ml}$. Η ασπαραγίνη στο ENY μειώθηκε από 2,3 μM πριν από τη θεραπεία σε 1,1 μM την Ημέρα 7 και σε 0,6 μM την Ημέρα 28 από την επαγωγή (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια).

Στη μελέτη AALL07P4, η ΦΔ επίδραση του Oncaspar αξιολογήθηκε σε 47 αξιολογήσιμους ασθενείς με πρόδρομη Β ΟΛΛ υψηλού κινδύνου, οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες δόσεις Oncaspar 2.500 U/m^2 ΕΕΣ κατά τη διάρκεια των φάσεων επαγωγής και εδραίωσης. Οι συγκεντρώσεις της L-ασπαραγίνης εξαντλήθηκαν κάτω του ορίου ποσοτικού προσδιορισμού εντός 24 ωρών μετά την επαγωγή και την πρώτη δόση εδραίωσης του Oncaspar και η εξάντληση παρατάθηκε για περίπου δύο εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης στο ENY μειώθηκαν την 4η ημέρα μετά τη δόση επαγωγής και παρέμειναν σε μεγάλο βαθμό μη ανιχνεύσιμες τη 18η ημέρα μετά τη δοσολογία.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών, η δόση των 2.500 U/m^2 ΕΕΣ του Oncaspar χορηγούμενη ενδομυϊκά (CCG-1962) και ενδοφλέβια (AALL07P4) συντηρεί την εξάντληση της L-ασπαραγίνης για περίπου δύο εβδομάδες μετά τη δοσολογία.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Oncaspar αξιολογήθηκαν βάσει τριών κλινικών μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε διάλυμα για ένεση/έγχυση Oncaspar στη θεραπεία πρώτης γραμμής της ΟΛΛ: στη Μελέτη CCG-1962 σε ασθενείς με ΟΛΛ τυπικού κινδύνου, στη Μελέτη AALL07P4 σε ασθενείς με ΟΛΛ υψηλού κινδύνου, ενώ στη μελέτη DFCI 11-001 εντάχθηκαν τόσο ασθενείς με ΟΛΛ τυπικού κινδύνου όσο και ασθενείς με ΟΛΛ υψηλού κινδύνου.

Η αποτελεσματικότητα του Oncaspar στην ΟΛΛ σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο και ιστορικό προηγούμενης κλινικής αλλεργικής αντίδρασης στην εγγενή L-ασπαραγινάση από *E. coli* βασίστηκε σε ένα άθροισμα 94 ασθενών από έξι ανοικτές μελέτες [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 και ASP-001C/003C].

Θεραπεία πρώτης γραμμής (ασθενείς με ΟΛΛ, χωρίς υπερευαισθησία σε εγγενή L-ασπαραγινάση από *E. coli*)

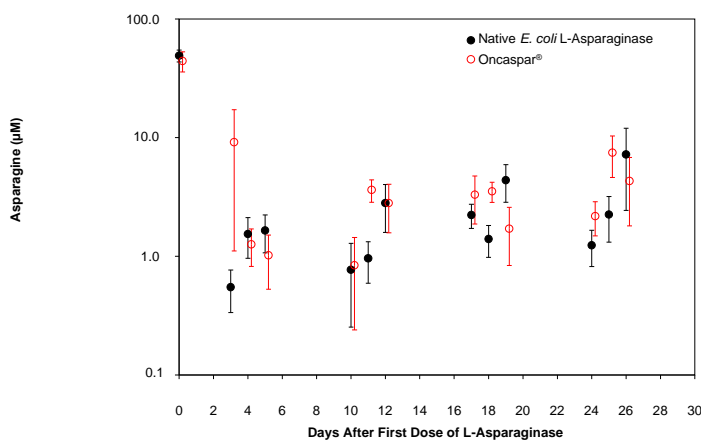
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Oncaspar αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη (Μελέτη CCG-1962). Στη μελέτη αυτή, 118 παιδιατρικοί ασθενείς, ηλικίας 1 έως 9 ετών με ΟΛΛ τυπικού κινδύνου, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε Oncaspar ή σε εγγενή L-ασπαραγινάση από *E. coli*, στο πλαίσιο θεραπείας συνδυασμού. Το Oncaspar χορηγήθηκε ενδομυϊκά σε δόση 2.500 μονάδων/ m^2 ΕΕΣ την Ημέρα 3 της φάσης επαγωγής διάρκειας 4 εβδομάδων και την Ημέρα 3 καθεμίας από τις δύο φάσεις όψιμης εντατικοποίησης (Delayed Intensification, DI) διάρκειας 8 εβδομάδων. Η εγγενής L-ασπαραγινάση από *E. coli* χορηγήθηκε ενδομυϊκά σε δόση 6.000 μονάδων/ m^2 ΕΕΣ τρεις φορές εβδομαδιαίως για συνολικά 9 δόσεις κατά τη φάση επαγωγής και για συνολικά 6 δόσεις κατά τη διάρκεια καθεμίας από τις φάσεις όψιμης εντατικοποίησης.

Ο κύριος προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας βασίστηκε στην κατάδειξη παρόμοιας εξάντλησης της ασπαραγίνης (σε μέγεθος και διάρκεια) στα σκέλη του Oncaspar και της εγγενούς L-ασπαραγινάσης από *E. coli*. Ο στόχος που είχε τεθεί από το πρωτόκολλο ήταν η επίτευξη της εξάντλησης της ασπαραγίνης σε συγκέντρωση στον ορό $\leq 1 \mu\text{M}$. Το ποσοστό των ασθενών με αυτό το επίπεδο εξάντλησης ήταν παρόμοιο μεταξύ των 2 σκελών της μελέτης, κατά τη διάρκεια και των 3 φάσεων θεραπείας στα χρονικά σημεία που είχαν τεθεί από το πρωτόκολλο.

Σε όλες τις φάσεις της θεραπείας, οι συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης στον ορό μειώθηκαν εντός 4 ημερών από την πρώτη δόση ασπαραγινάσης στη φάση θεραπείας και παρέμειναν χαμηλές για περίπου 3 εβδομάδες για τα σκέλη τόσο του Oncaspar όσο και της εγγενούς L-ασπαραγινάσης από *E. coli*. Οι συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης στον ορό κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής εμφανίζονται στην Εικόνα 1. Τα μοτίβα της εξάντλησης της ασπαραγίνης στον ορό στις 2 φάσεις

όψιμης εντατικοποίησης είναι παρόμοια με το μοτίβο εξάντλησης της ασπαραγίνης στον ορό στη φάση επαγωγής.

Εικόνα 1: Μέση τιμή (\pm τυπικό σφάλμα) ασπαραγίνης στον ορό κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής στη Μελέτη CCG-1962



Σημείωση: Το Oncaspar (2.500 μονάδες/ m^2 ΕΕΣ ενδομυϊκά) χορηγήθηκε την Ημέρα 3 της φάσης επαγωγής διάρκειας 4 εβδομάδων. Η εγγενής L-ασπαραγινάση από *E. coli* (6.000 μονάδες/ m^2 ΕΕΣ ενδομυϊκά) χορηγήθηκε 3 φορές εβδομαδιαίως για 9 δόσεις κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής.

Οι συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης στο ENY προσδιορίστηκαν σε 50 ασθενείς κατά τη διάρκεια της φάσης επαγωγής. Η ασπαραγίνη στο ENY μειώθηκε από μια μέση τιμή συγκέντρωσης πριν από τη θεραπεία ίση με 3,1 μM σε 1,7 μM την Ημέρα 4 \pm 1 και σε 1,5 μM στις 25 \pm 1 ημέρες μετά τη χορήγηση του Oncaspar. Τα ευρήματα αυτά ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στο σκέλος θεραπείας με εγγενή L-ασπαραγινάση από *E. coli*.

Η ελεύθερη συμβάντων επιβίωση (event-free survival, EFS) για τα σκέλη του Oncaspar και της εγγενούς L-ασπαραγινάσης από *E. coli* συνοψίζεται στον Πίνακα 2. Η Μελέτη CCG-1962 δεν είχε σχεδιαστεί για να αξιολογήσει τις διαφορές στα ποσοστά EFS.

Πίνακας 2: Ποσοστό ελεύθερης συμβάντων επιβίωσης στα 3, 5 και 7 έτη (Μελέτη CCG-1962)

	Oncaspar	εγγενής L-ασπαραγινάση από <i>E. coli</i>
Ποσοστό EFS στα 3 έτη, % (ΔΕ 95%)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Ποσοστό EFS στα 5 έτη, % (ΔΕ 95%)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Ποσοστό EFS στα 7 έτη, % (ΔΕ 95%)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Στη Μελέτη CCG-1962, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων δυο απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων (1 ασθενής σε κάθε σκέλος). Γενικά, η επίπτωση και ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 και 4 ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Δύο ασθενείς στο σκέλος του Oncaspar παρουσίασαν αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της φάσης όψιμης εντατικοποίησης (DI) DI αριθμ. 1 (αλλεργική αντίδραση Βαθμού 1 και κνίδωση Βαθμού 3).

Διεξήχθη μια πιλοτική μελέτη για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ηλικίας 1 έως <31 ετών με πρόδρομη Β ΟΛΛ υψηλού κινδύνου (Μελέτη AALL07P4). Αυτή ήταν μια ανοιχτή, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε το υπό έρευνα προϊόν πεγκυλιωμένης ασπαραγινάσης με το Oncaspar ως στοιχείο πολυπαραγοντικής χημειοθεραπείας στη θεραπεία πρώτης γραμμής της ΟΛΛ. Τα κριτήρια

λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) ήταν: α) Ηλικία 1-10 έτη: $WBC \geq 50.000/\mu L$, β) Ηλικία 10-30 ετών: Οποιαδήποτε τιμή WBC, γ) Προηγούμενη θεραπεία με στεροειδή: Οποιαδήποτε τιμή WBC. Οι ασθενείς δεν επιτρεπόταν να έχουν λάβει προηγούμενη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, με την εξαίρεση στεροειδών και ενδορραχιαίας κυταραβίνης. Εντάχθηκαν συνολικά 166 ασθενείς στη μελέτη αυτή, 54 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με $2.500 U/m^2$ ΕΕΣ Oncaspar και 111 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο υπό έρευνα προϊόν πεγκυλιωμένης ασπαραγινάσης. Το Oncaspar χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση $2.500 U/m^2$ ΕΕΣ κατά τη διάρκεια των φάσεων επαγωγής, εδραίωσης, όψιμης εντατικοποίησης και ενδιάμεσης συντήρησης σε ασθενείς με ΟΛΛ υψηλού κινδύνου που λάμβαναν επαυξημένη θεραπεία Berlin-Frankfurt-Münster. Το ποσοστό των ασθενών στο σκέλος θεραπείας του Oncaspar με αρνητική κατάσταση αξιολογήσιμης ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (minimal residual disease, MRD) ($<0,1\%$ λευχαιμικά κύτταρα στον μυελό των οστών) την Ημέρα 29 από την επαγωγή ήταν 80% (40/50). Στα 4 έτη, τα ποσοστά EFS και συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) για το σκέλος θεραπείας με Oncaspar ήταν $81,8\%$ [ΔΕ 95% ίσο με 62,9-91,7%] και $90,4\%$ [ΔΕ 95% ίσο με 78,5-95,9%], αντίστοιχα. Συνολικά, στην ομάδα που έλαβε Oncaspar, το ποσοστό υπερευαισθησίας κάθε βαθμού ήταν $5,8\%$, οι αναφυλακτικές αντιδράσεις ήταν $19,2\%$ και η παγκρεατίτιδα ήταν $7,7\%$. Η συχνότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν $15,4\%$.

Η μελέτη DFCI 11-001, η οποία διενεργείται από το Αντικαρκινικό Ινστιτούτο Dana-Farber (DFCI), είναι μια εν εξελίξει, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη ενός υπό έρευνα προϊόντος πεγκυλιωμένης ασπαραγινάσης που χορηγείται ενδοφλεβίως έναντι του Oncaspar, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως <22 ετών με πρόσφατα διαγνωσμένη ΟΛΛ που υποβάλλονται σε θεραπεία βάσει του θεραπευτικού πρωτοκόλλου της κοινοπραξίας DFCI ALL. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 239 ασθενείς. Από αυτούς οι 237 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το φάρμακο της μελέτης (146 άνδρες και 91 γυναίκες), εκ των οποίων, 119 ασθενείς (115 με διάγνωση ΟΛΛ) έλαβαν θεραπεία με Oncaspar $2.500 U/m^2$. Η θεραπεία χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της Επαγωγής (Ημέρα 7) και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες για συνολικά 30 εβδομάδες μετά την θεραπεία Επαγωγής. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν βάσει της ομάδας κινδύνου (τυπικός/υψηλός/πολύ υψηλός κίνδυνος), συμπεριλαμβανομένων της Β-ΟΛΛ και της Τ-ΟΛΛ. Το ποσοστό των ασθενών στο σκέλος του Oncaspar με αξιολογήσιμη χαμηλή MRD στο τέλος της επαγωγής ($<0,001$ ανιχνεύσιμη νόσος) την Ημέρα 32 ήταν $87,9\%$ (80/91). Η EFS ενός έτους ήταν $98,0$ [ΔΕ 95% ίσο με 92,3, 99,5] και η OS ενός έτους ήταν 100 [ΔΕ 95% ίσο με 100, 100] σε αυτή τη μελέτη.

Ασθενείς με ΟΛΛ με υπερευαισθησία στην εγγενή L-ασπαραγινάση από E. coli

Σε έξι ανοικτές μελέτες αξιολογήθηκε το Oncaspar σε υποτροπιάζουσες/ανθεκτικές αιματολογικές παθήσεις. Στις μελέτες αυτές, συνολικά 94 ασθενείς με διάγνωση ΟΛΛ και με ιστορικό προηγούμενης κλινικής αλλεργικής αντίδρασης στην εγγενή L-ασπαραγινάση από *E. coli* εκτέθηκαν στο Oncaspar. Ένας ασθενής έλαβε Oncaspar σε δόσεις 250 και 500 μονάδων/ m^2 ΕΕΣ ενδοφλεβίως. Οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με 2.000 ή $2.500 U/m^2$ ΕΕΣ που χορηγήθηκαν ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Οι ασθενείς έλαβαν Oncaspar ως μοναδικό παράγοντα ή σε συνδυασμό με πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία. Συνολικά, από πέντε μελέτες που αναλύθηκαν βάσει 65 ασθενών με ΟΛΛ που εκτέθηκαν σε Oncaspar, με χρήση της υψηλότερης θεραπευτικής ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια ολόκληρης της μελέτης, πλήρης ύφεση παρατηρήθηκε σε 30 ασθενείς (46%), μερική ύφεση σε 7 ασθενείς (11%) και αιματολογική βελτίωση σε 1 ασθενή (2%). Στην άλλη μελέτη, με 29 ασθενείς με ΟΛΛ με υπερευαισθησία που εκτέθηκαν σε Oncaspar, 11 ασθενείς αξιολογήθηκαν για την ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της επαγωγής. Από αυτούς, οι 3 ασθενείς (27%) πέτυχαν πλήρη ύφεση, 1 ασθενής (9%) είχε μερική ύφεση, 1 ασθενής (9%) είχε αιματολογική βελτίωση και 2 ασθενείς (18%) είχαν θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Ως θεραπευτική αποτελεσματικότητα ορίστηκε μια κλινική βελτίωση που δεν πληρούσε τα κριτήρια για άλλες ευνοϊκές εκβάσεις. Κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης, αξιολογήθηκαν 19 ασθενείς, με 17 ασθενείς (89%) να επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση και 1 ασθενή (5%) με θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Oncaspar βασίστηκαν στη δραστηριότητα της ασπαραγινάσης που μετρήθηκε με έναν ενζυματικό προσδιορισμό μετά από ενδομυϊκή (CCG-1962) και ενδοφλέβια (AALL07P4, DFCI 11-001) χορήγηση.

Στη μελέτη CCG-1962, η μέγιστη τιμή του 1 U/ml της μέσης δραστηριότητας της ασπαραγινάσης επιτεύχθηκε την Ημέρα 5 μετά την ένεση. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής μετά την απορρόφηση από το σημείο της ένεσης ήταν 1,7 ημέρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν 5,5 ημέρες. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση και η κάθαρση υπολογίστηκαν σε 1,86 l/m² και 0,169 l/m² ανά ημέρα, αντίστοιχα.

Στη μελέτη AALL07P4, οι ΦΚ παράμετροι μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 2.500 U/m² κατά τη διάρκεια της Επαγωγής υπολογίστηκαν με μη διαμερισματική ΦΚ ανάλυση από διαδοχικά δείγματα πλάσματος και παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Η C_{max} και το AUC του Oncaspar έτειναν χαμηλότερα στους άνδρες, σε ασθενείς με μεγαλύτερο ΔΜΣ και σε ασθενείς ηλικίας >10 ετών. Κατά τη διάρκεια της Επαγωγής, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση Oncaspar 2.500 U/m², η δραστηριότητα της ασπαραγινάσης ≥0,1 U/ml παρατάθηκε για έως 18 ημέρες μετά τη δόση στο 95,3% των ασθενών.

Πίνακας 3: Φαρμακοκινητικές παράμετροι μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση Oncaspar 2.500 U/m² ΕΕΣ κατά τη διάρκεια της Επαγωγής (N=47, Μελέτη AALL07P4)

ΦΚ παράμετροι	Αριθμητικός μέσος (SD)
C _{max} (mU/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (hr)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mU·ημέρα/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mU·ημέρα/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (ημέρα) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/ημέρα) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 αξιολογήσιμοι ασθενείς.

[†] Διάμεση τιμή (10^ο, 90^ο εκατοστημόριο).

[‡] N=46 αξιολογήσιμοι ασθενείς.

Στη μελέτη DFCI 11-001, η αξιολόγηση της δραστηριότητας της ασπαραγινάσης πραγματοποιήθηκε μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση Oncaspar 2.500 U/m² ΕΕΣ κατά τη διάρκεια της Επαγωγής, και κάθε δύο εβδομάδες μετά την Επαγωγή (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά τη διάρκεια της Επαγωγής, η δραστηριότητα της ασπαραγινάσης στο πλάσμα ≥0,1 U/ml παρατάθηκε στο 93,5% των ασθενών 18 ημέρες μετά τη χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της φάσης μετά την Επαγωγή, η ελάχιστη δραστηριότητα ασπαραγινάσης πάνω από 0,4 U/ml παρατάθηκε στο 100% των ασθενών από την Εβδομάδα 7 έως και την Εβδομάδα 25. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι, όταν χορηγείται Oncaspar 2.500 U/m² ΕΕΣ σε εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις κάθε δύο εβδομάδες, η κλινικά σημαντική δραστηριότητα της ασπαραγινάσης παρατείνεται καθ' όλο το διάστημα της δοσολογίας (δηλ. δύο εβδομάδες).

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΛΛ έλαβαν μία μοναδική ενδομυϊκή ένεση Oncaspar (2.500 U/m² ΕΕΣ) ή εγγενούς ασπαραγινάσης από *E. coli* (25.000 U/m² ΕΕΣ) ή από *Erwinia* (25.000 U/m² ΕΕΣ). Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του Oncaspar από το πλάσμα ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος (5,7 ημέρες) από τους χρόνους ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα των εγγενών ασπαραγινάσεων από *E. coli* (1,3 ημέρες) και *Erwinia* (0,65 ημέρες). Ο άμεσος κυτταρικός θάνατος των λευχαιμικών κυττάρων *in vivo*, όπως μετρήθηκε με φθορισμό ροδαμίνης, ήταν ο ίδιος και για τα τρία παρασκευάσματα L-ασπαραγινάσης.

Οι ασθενείς με ΟΛΛ με αρκετές υποτροπές έλαβαν θεραπεία είτε με Oncaspar είτε με εγγενή ασπαραγινάση από *E. coli* στο πλαίσιο μιας θεραπείας επαγωγής. Το Oncaspar χορηγήθηκε ενδομυϊκά σε δόση 2.500 U/m² ΕΕΣ, τις ημέρες 1 και 15 της επαγωγής. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του Oncaspar στο πλάσμα ήταν 8 ημέρες σε ασθενείς χωρίς υπερευαισθησία (AUC ίσο με 10,35 U/ml/ημέρα) και 2,7 ημέρες σε ασθενείς με υπερευαισθησία (AUC ίσο με 3,52 U/ml/ημέρα).

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι ελεγχόμενες μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για την επίσημη αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής του Oncaspar σε ειδικούς πληθυσμούς. Από τη φαρμακοκινητική αξιολόγηση του Oncaspar στον

πληθυσμό βάσει των δεδομένων που λήφθηκαν από τις μελέτες AALL07P4 (ΕΦ), DFCI 11-001 (ΕΦ) και CCG-1962 (ΕΜ) διαπιστώθηκε ότι η κάθαρση (γραμμική και κορεσμένη) αυξήθηκε περίπου ανάλογα με την ΕΕΣ και ο όγκος της κατανομής αυξήθηκε λίγο περισσότερο ανάλογα με την ΕΕΣ. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ΦΚ χαρακτηριστικά μεταξύ των ανδρών και των γυναικών ασθενών σε αυτή την ανάλυση.

Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της νεφρικής και της ηπατικής δυσλειτουργίας στη ΦΚ του Oncaspar. Καθώς η πεγασπαργάση είναι μια πρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους, δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς και δεν προβλέπεται καμία μεταβολή στη φαρμακοκινητική του Oncaspar για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Καθώς τα πρωτεολυτικά ένζυμα που είναι υπεύθυνα για τον μεταβολισμό του Oncaspar κατανέμονται άφθονα στους ιστούς, ο ακριβής ρόλος του ήπατος δεν είναι γνωστός: ωστόσο, οποιαδήποτε έκπτωση στην ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να δημιουργήσει κλινικά σημαντικά προβλήματα στη χρήση του Oncaspar.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινική συγκρισιμότητα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής μεταξύ των δύο φαρμακευτικών μορφών του Oncaspar, διαλύματος για ένεση/έγχυση και κόνεως για διάλυμα, κατεδείχθη σε σκύλους μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις (500 U/kg), μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Οι μελέτες που αναφέρονται παρακάτω διενεργήθησαν με το παρασκεύασμα διαλύματος για ένεση/έγχυση

Οξεία τοξικότητα

Μόνον πολύ υψηλές δόσεις πεγασπαργάσης που χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά σε ποντίκια, ως μοναδική δόση (25.000 – 100.000 U/kg βάρους σώματος), προκάλεσαν τον θάνατο στο 14% όλων των ποντικών που έλαβαν θεραπεία. Με τις ίδιες δόσεις παρατηρήθηκε ήπια ηπατοτοξικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η απώλεια βάρους, η ανόρθωση τριχών και η μειωμένη δραστηριότητα. Το μειωμένο βάρος του σπληνός ενδέχεται να είναι σημείο των δυνητικών ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων της θεραπείας.

Η πεγασπαργάση ήταν καλά ανεκτή τόσο σε αρουραίους όσο και σε σκύλους όταν χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε μία μοναδική δόση έως και 500 U/kg σωματικού βάρους.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε μια μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με δόση πεγασπαργάσης 400 U/kg/ημέρα ενδοπεριτοναϊκά οδήγησε σε πτώση της πρόσληψης τροφής και του βάρους σώματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Σε μια μελέτη διάρκειας 3 μηνών, η χορήγηση πεγασπαργάσης σε δόσεις έως και 500 U/kg ενδοπεριτοναϊκώς ή ενδομυϊκώς σε ποντίκια οδήγησε σε ελαφρές ηπατοκυτταρικές μεταβολές μόνο στην υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά.

Σε σκυλιά που έλαβαν θεραπεία με πεγασπαργάση 1.200 U/kg εβδομαδιαίως για 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε μια παροδική αναστολή της αύξησης του βάρους σώματος και μια παροδική μείωση του συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων. Σε ένα από τα τέσσερα σκυλιά παρατηρήθηκε επίσης αυξημένη δραστηριότητα της γλουταμικής πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης στον ορό.

Ανοσογονικότητα

Καμία ανοσογονική απόκριση δεν ανιχνεύθηκε σε μια μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων σε ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε εβδομαδιαίως πεγασπαργάση σε δόση 10,5 U/ποντίκι ενδοπεριτοναϊκώς ή ενδομυϊκώς.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με την πεγασπαργάση.

Σε μελέτες εμβρυοτοξικότητας με L-ασπαραγινάση, παρουσιάστηκαν ενδείξεις τερατογόνου δυναμικού σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία από την ημέρα 6 έως την ημέρα 15 της κύησης, με το επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης (No Observed Effect Level, NOEL) για τερατογόνες επιδράσεις στις 300 U/kg ενδοφλεβίως. Σε κουνέλια, δόσεις 50 ή 100 U/kg ενδοφλεβίως τις ημέρες 8 και 9 της κύησης είχαν ως αποτέλεσμα βιώσιμα έμβρυα με συγγενείς δυσπλασίες: δεν προσδιορίστηκε επίπεδο NOEL. Με δόσεις εντός του θεραπευτικού εύρους παρατηρήθηκαν πολλαπλές δυσπλασίες και θανατηφόρες για το έμβρυο επιδράσεις. Δεν έχουν διεξαχθεί έρευνες σχετικά με την επίδραση στη γονιμότητα και στην περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση, γονιμότητα

Μακροπρόθεσμες διερευνήσεις της καρκινογένεσης ή μελέτες της επίδρασης στη γονιμότητα σε ζώα δεν έχουν διεξαχθεί με την πεγασπαργάση.

Η πεγασπαργάση δεν ήταν μεταλλαξιγόγος στη δοκιμασία Ames με χρήση στελεχών *Salmonella typhimurium*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επταένυδρο φωσφορικό δινάτριο
Μονοένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Σακχαρόζη
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:
3 χρόνια.

Ανασυσταθέν διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη για χρήση έχει καταδειχθεί επί 24 ώρες σε θερμοκρασία χαμηλότερη από 25 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα, εκτός και εάν η μέθοδος ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης σε μορφή έτοιμη για χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα σε μορφή έτοιμη για χρήση έχει καταδειχθεί επί 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι διατήρησης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες διατήρησης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C, εκτός και αν η ανασύσταση/αραίωση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από πυρολιθικό γυαλί τύπου I με πώμα εισχώρησης από χλωροβουτυλικό ελαστομερές και καπάκι με αποσπώμενη σφράγιση αλουμινίου 20 mm, που περιέχει 3.750 U πεγασπαργάσης.

Μέγεθος συσκευασίας 1 τμχ.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό κατά την επαφή. Ο χειρισμός και η χορήγηση της κόνεως πρέπει συνεπώς να πραγματοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή. Η εισπνοή του ατμού και η επαφή με το δέρμα και τους βλεννογόνους, ειδικά στους οφθαλμούς, πρέπει να αποφεύγονται. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν έρθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, το δέρμα ή τους βλεννογόνους ξεπλύνετε αμέσως με άφθονο νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Το Oncaspar προορίζεται για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση μετά από την ανασύσταση του προϊόντος. Η ανασύσταση της κόνεως πρέπει να γίνεται με 5,2 ml ενέσιμου ύδατος πριν από τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Οδηγίες χειρισμού

1. Το προσωπικό πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στον τρόπο χειρισμού και μεταφοράς του φαρμακευτικού προϊόντος (το προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να εργάζεται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν).
2. Πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.
3. Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες ορθού χειρισμού των αντινεοπλασματικών παραγόντων.
4. Συνιστάται η χρήση αναλώσιμων γαντιών και προστατευτικού ιματισμού κατά τον χειρισμό του Oncaspar.
5. Όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, περιλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους απόρριψης αποβλήτων υψηλού κινδύνου για αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία.

Ανασύσταση

1. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και βελόνα 21 gauge, 5,2 ml ενέσιμου ύδατος εγχύονται στο φιαλίδιο.
2. Το φιαλίδιο θα πρέπει να περιδινηθεί με ήπιες κινήσεις έως ότου ανασυσταθεί η κόνις.
3. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο και χωρίς ορατά ξένα σωματίδια. Μη χρησιμοποιήσετε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν είναι θολό ή εάν έχει σχηματιστεί ίζημα. Μην ανακινείτε.
4. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών μετά την ανασύσταση, όταν διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Χορήγηση

1. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται πριν από τη χορήγηση για παρουσία σωματιδιακής ύλης, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές, άχρωμο διάλυμα που δεν περιέχει ορατά ξένα σωματίδια.
2. Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Το διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αργά.
Για την ενδομυϊκή ένεση, ο όγκος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 ml στα παιδιά και τους εφήβους και τα 3 ml στους ενήλικες.
Για την ενδοφλέβια χορήγηση το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%.

Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί σε χρονικό διάστημα 1 έως 2 ωρών μαζί με ήδη χορηγούμενη έγχυση γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml ή γλυκόζης 5%. Μην εγχύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή κατά τη διάρκεια χορήγησης του Oncaspar (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά από την αραιώση το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χρήση, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C (βλ. παράγραφο 6.3).

Απόρριψη

Το Oncaspar προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1070/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 14 Ιανουάριου 2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
Η.Π.Α.

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES) Για τον περαιτέρω προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Oncaspar σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης CAALL-F01, μιας προοπτικής πολυκεντρικής μελέτης ομάδων, που αξιολογεί το Oncaspar όταν χρησιμοποιείται στη θεραπεία πρώτης γραμμής για παιδιά και εφήβους με ΟΛΛ μαζί με χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων.</p>	
<p>Η αναφορά της κλινικής μελέτης θα πρέπει να υποβληθεί από τον:</p>	<p>22 Σεπτεμβρίου 2027</p>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oncaspar 750 U/ml κόνις για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση
πεγασπαργάση

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3.750 U πεγασπαργάσης.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 750 U πεγασπαργάσης (750 U/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επταένυδρο φωσφορικό δινάτριο, μονοένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο,
σακχαρόζη και υδροξείδιο του νατρίου και υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση
1 φιαλίδιο με 3.750 U πεγασπαργάσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί άμεσα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Προειδοποίηση: ειδικές οδηγίες χειρισμού (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης)

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1070/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Oncaspar 750 U/ml κόνις για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση.
πεγασπαργάση
Για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3.750 U

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Oncaspar 750 U/ml κόνις για ενέσιμο διάλυμα/ διάλυμα προς έγχυση πεγασπαργάση

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Oncaspar και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Oncaspar
3. Πώς χορηγείται το Oncaspar
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Oncaspar
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Oncaspar και ποια είναι η χρήση του

Το Oncaspar περιέχει πεγασπαργάση, η οποία είναι ένα ένζυμο (ασπαραγινάση) που διασπά την ασπαραγίνη, σημαντικό δομικό συστατικό των πρωτεϊνών, χωρίς το οποίο τα κύτταρα δεν μπορούν να επιβιώσουν. Τα φυσιολογικά κύτταρα μπορούν να παράγουν ασπαραγίνη από μόνα τους, ενώ ορισμένα καρκινικά κύτταρα δεν έχουν αυτή την ικανότητα. Το Oncaspar μειώνει το επίπεδο της ασπαραγίνης στα καρκινικά κύτταρα στο αίμα και σταματά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Το Oncaspar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) σε παιδιά από τη γέννηση έως τα 18 έτη, καθώς και σε ενήλικες. Η ΟΛΛ είναι ένας τύπος καρκίνου των λευκών αιμοσφαιρίων, στον οποίο ορισμένα άωρα λευκά αιμοσφαίρια (που ονομάζονται λεμφοβλάστες) αρχίζουν να αυξάνονται ανεξέλεγκτα, αποτρέποντας έτσι την παραγωγή λειτουργικών αιμοσφαιρίων. Το Oncaspar χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Oncaspar

Μην χρησιμοποιήσετε το Oncaspar:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πεγασπαργάση ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική νόσο.
- σε περίπτωση που είχατε εμφανίσει ποτέ παγκρεατίτιδα.
- σε περίπτωση που είχατε εμφανίσει ποτέ αιμορραγία βαριάς μορφής μετά από θεραπεία με ασπαραγινάση.
- σε περίπτωση που είχατε εμφανίσει ποτέ θρόμβους αίματος μετά από θεραπεία με ασπαραγινάση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποια από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για εσάς. Εάν είστε γονέας ενός παιδιού που λαμβάνει θεραπεία με Oncaspar, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για το παιδί σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, πριν σας χορηγηθεί το Oncaspar. Το φάρμακο αυτό μπορεί να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις σε άλλες μορφές ασπαραγινάσης, παραδείγματος χάριν, κνησμό, έξαψη ή πρήξιμο των αεροφόρων οδών, διότι μπορεί να παρατηρηθούν μείζονες αλλεργικές αντιδράσεις στο Oncaspar.
- σε περίπτωση που πάσχετε από αιμορραγική διαταραχή ή είχατε εμφανίσει σοβαρούς θρόμβους στο αίμα.
- σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό. Αυτό το φάρμακο ίσως να αυξήσει την ευαισθησία σας σε λοιμώξεις.
- σε περίπτωση που η ηπατική σας λειτουργία δεν είναι καλή ή χρησιμοποιείτε άλλα φάρμακα που ενδέχεται να βλάψουν το ήπαρ. Όταν το Oncaspar χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές αγωγές, μπορεί να εκδηλωθεί βλάβη στο ήπαρ και στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
- σε περίπτωση που έχετε πόνο στην κοιλιά. Φλεγμονή του παγκρέατος, που σε ορισμένες περιπτώσεις προκάλεσε θάνατο, μπορεί να εμφανιστεί στη θεραπεία με Oncaspar.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει διακυμάνσεις στα επίπεδα των παραγόντων πήξης και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας και/ή θρόμβωσης.

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται οστεονέκρωση (οστική βλάβη) έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν Oncaspar (μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα κορίτσια), όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα με γλυκοκορτικοειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη).

Εάν είστε ο γονέας ενός παιδιού που λαμβάνει θεραπεία με Oncaspar, ενημερώστε τον γιατρό εάν κάποια από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει για το παιδί σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Oncaspar

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Oncaspar θα παρακολουθείστε στενά, για μία ώρα μετά την έναρξη της θεραπείας, για οποιαδήποτε σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων. Ιατρικός εξοπλισμός για την αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων θα είναι διαθέσιμος δίπλα σας.

Επιπλέον εξετάσεις παρακολούθησης

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν, θα πραγματοποιούνται τακτικά εξετάσεις των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και στα ούρα, εξετάσεις της λειτουργίας του ήπατος και του παγκρέατος, καθώς και άλλες εξετάσεις, προκειμένου να παρακολουθείται η υγεία σας, διότι το φάρμακο αυτό μπορεί να επηρεάσει το αίμα σας και άλλα όργανα.

Άλλα φάρμακα και Oncaspar

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς το Oncaspar ενδέχεται να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των άλλων φαρμάκων μέσω της επίδρασής του στο ήπαρ, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο την αποβολή των φαρμάκων από τον οργανισμό. Επιπλέον, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε επίσης οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- εμβολιασμός με εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς εντός τριών μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας σας για τη λευχαιμία. Αυτό θα αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων βαριάς μορφής.
- βινκριστίνη, ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο. Εάν χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το Oncaspar, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ή αλλεργικών αντιδράσεων.
- φάρμακα που μειώνουν την ικανότητα του αίματος να σχηματίζει θρόμβους, όπως τα αντιπηκτικά (π.χ. κουμαρίνη/βαρφαρίνη και ηπαρίνη), η διπυριδαμόλη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (όπως ιβουπροφένη ή ναπροξένη). Εάν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το Oncaspar, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών διαταραχών.

- φάρμακα για τη δράση των οποίων είναι απαραίτητη η κυτταρική διαίρεση, παραδείγματος χάριν, η μεθοτρεξάτη, (ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου και της αρθρίτιδας), μπορεί να έχει μείωση στη δράση της.
- πρεδνιζόνη, ένα στεροειδές φάρμακο. Εάν χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με το Oncaspar, οι επιδράσεις στην ικανότητα πήξης του αίματός σας είναι αυξημένες.
- γλυκοκορτικοειδή όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα ως μέρος της συνιστώμενης θεραπείας για τη λευχαιμία, το Oncaspar μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης (οστικής βλάβης) που προκαλείται από στεροειδή σε παιδιά και εφήβους, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στα κορίτσια. Επομένως, εάν εμφανίσετε νέο πόνο στα οστά (δηλαδή πόνο στο ισχίο, στο γόνατο ή στην πλάτη), παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.
- κυταραβίνη, φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου και θα μπορούσε να επηρεάσει τις επιδράσεις του Oncaspar.

Το Oncaspar μπορεί επίσης να προκαλέσει μεταβολές στη λειτουργία του ήπατος, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο δρουν άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας, πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Oncaspar εάν είστε έγκυος, διότι οι επιδράσεις του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχουν μελετηθεί. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει κατά πόσο απαιτείται θεραπεία για τη νόσο σας. Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Oncaspar. Τα αντισυλληπτικά από το στόμα δεν θεωρούνται επαρκώς αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Oncaspar. Ζητήστε από τον γιατρό σας να σας συμβουλέψει για την καλύτερη αντισυλληπτική μέθοδο που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε. Οι άνδρες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά το διάστημα που οι ίδιοι ή οι σύντροφοί τους λαμβάνουν θεραπεία με Oncaspar.

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγασπαργάση απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ως μέτρο προφύλαξης, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Oncaspar και δεν πρέπει να συνεχίζεται παρά μόνο μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Oncaspar.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα ενόσω χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι μπορεί να σας κάνει να νιώσετε υπνηλία, κόπωση ή σύγχυση.

Το Oncaspar περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά δόση, που μπορούμε να πούμε ότι είναι στην ουσία «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Oncaspar

Πριν από τη χορήγηση, μπορεί να λάβετε συνδυασμό φαρμάκων για να μειώσετε τις πιθανότητες εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μια τέτοια αγωγή προφύλαξης είναι απαραίτητη.

Η θεραπεία σας με το Oncaspar έχει συνταγογραφηθεί από γιατρό έμπειρο στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση του φαρμάκου είναι απαραίτητη και πόσο συχνά, βάσει της ηλικίας σας και του εμβαδού επιφάνειας σώματός σας, το οποίο υπολογίζεται βάσει του ύψους και του βάρους σας.

Το φάρμακο χορηγείται με τη μορφή διαλύματος μέσω ένεσης σε έναν μυ ή, εάν είναι πιο κατάλληλο, σε μια φλέβα.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Oncaspar από την κανονική

Καθώς το φάρμακο θα δοθεί από τον γιατρό σας, είναι πολύ απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από αυτήν που χρειάζεστε.

Στην απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας κατά λάθος, το ιατρικό προσωπικό θα σας παρακολουθήσει προσεκτικά και θα αντιμετωπιστείτε κατάλληλα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Φλεγμονή ή άλλες διαταραχές του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) που προκαλούν έντονο πόνο στο στομάχι, ο οποίος μπορεί να αντανακλάται στη ράχη σας, έμετος, αύξηση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα.
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, με συμπτώματα όπως εξάνθημα, κνησμό, πρήξιμο, κνίδωση, λαχάνιασμα, γρήγορο καρδιακό παλμό και πτώση της αρτηριακής πίεσης.
- Θρόμβοι αίματος.
- Πυρετός με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Αιμορραγία ή μώλωπες βαριάς μορφής.
- Έντονη τρεμούλα (επιληπτικές κρίσεις) και απώλεια συνείδησης.
- Σοβαρή λοίμωξη με πολύ υψηλό πυρετό.
- Προβλήματα από το ήπαρ σας (π.χ. αλλαγή στο χρώμα του δέρματος ή των ούρων ή των κοπράνων σας και αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή χολερυθρίνη).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Ηπατική ανεπάρκεια.
- Ίκτερος.
- Απόφραξη ροής της χολής από το ήπαρ (χολόσταση).
- Καταστροφή ηπατικών κυττάρων (νέκρωση ηπατικών κυττάρων).

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Σοβαρή δερματική αντίδραση που ονομάζεται τοξική επιδερμική νεκρόλυση.
- Απώλεια της λειτουργίας των νεφρών (π.χ. μεταβολή στην παραγωγή των ούρων, πρήξιμο των πελμάτων και των αστραγάλων).
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει απώλεια συνείδησης και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (αναφυλακτική καταπληξία).
- Οστική βλάβη (οστεονέκρωση).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα εξής:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αλλαγές στη λειτουργία του παγκρέατος.

- Απώλεια βάρους.
- Πόνος στα πόδια (που μπορεί να είναι σύμπτωμα θρόμβωσης), πόνος στο στήθος ή δυσκολία στην αναπνοή (που μπορεί να είναι σύμπτωμα θρόμβου αίματος στους πνεύμονες, το οποίο λέγεται πνευμονική εμβολή).
- Απώλεια όρεξης, γενική αδυναμία, έμετος, διάρροια, ναυτία.
- Αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Συσσώρευση υγρού στο στομάχι (ασκίτης).
- Πυρετός και συμπτώματα γριπώδους συνδρομής.
- Πόνος στο στόμα.
- Πόνος στη ράχη, τις αρθρώσεις ή την κοιλία.
- Υψηλά επίπεδα λίπους και χοληστερόλης στο αίμα, χαμηλό επίπεδο καλίου στο αίμα.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS), ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια της όρασης, το οποίο υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.
- Πυρετός.
- Κύστεις στο πάγκρεας, διόγκωση των σιελογόνων αδένων.
- Υψηλά επίπεδα ουρίας στο αίμα, αντισώματα έναντι του Oncaspar, υψηλό επίπεδο αμμωνίας στο αίμα, μειωμένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Υπνηλία, σύγχυση, ήπιος τρόμος των δακτύλων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, που νομίζετε ότι μπορεί να σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία σας, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Oncaspar

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμάκου, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χρήση, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι το ανασυσταθέν διάλυμα είναι θολό ή ότι έχει ορατά σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Oncaspar

Η δραστική ουσία είναι η πεγασπαργάση. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3.750 U πεγασπαργάσης.

Μετά την ανασύσταση 1 ml διαλύματος περιέχει 750 U πεγασπαργάσης (750 U/ml).

Τα άλλα συστατικά είναι: επταένυδρο φωσφορικό δινάτριο, μονοένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, σακχαρόζη, υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH), υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) (βλ. παράγραφο 2 «Το Oncaspar περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Oncaspar και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Oncaspar είναι μια λευκή έως υπόλευκη κόνις. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο και δεν περιέχει ξένα σωματίδια.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο με 3.750 U πεγασπαργάσης.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

Παρασκευαστής

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)1753 666409

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Συνιστάται ιδιαίτερα η καταγραφή του ονόματος και του αριθμού παρτίδας του προϊόντος, κάθε φορά που χορηγείται το Oncaspar σε κάποιον ασθενή, προκειμένου να συσχετίζεται ο ασθενής με την παρτίδα του προϊόντος.

Λόγω της αδυναμίας πρόβλεψης των ανεπιθύμητων ενεργειών, το Oncaspar θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από υγειονομικό προσωπικό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο Oncaspar, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης αναφυλαξίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Oncaspar διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών και θρομβωτικών διαταραχών. Θα πρέπει να εξηγείται στους ασθενείς ότι το Oncaspar δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Oncaspar»).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό κατά την επαφή. Ο χειρισμός και η χορήγηση της κόνεως πρέπει, συνεπώς, να πραγματοποιούνται με ιδιαίτερη φροντίδα. Η εισπνοή του ατμού και η επαφή με το δέρμα και τους βλεννογόνους, ειδικά στους οφθαλμούς, πρέπει να αποφεύγονται. Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, το δέρμα ή τους βλεννογόνους, ξεπλύνετε αμέσως με άφθονο νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις, κατά τόπους, ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες σχετικά με τον τρόπο παρασκευής, φύλαξης και απόρριψης του Oncaspar

Οδηγίες χειρισμού

1. Το προσωπικό πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στον τρόπο χειρισμού και μεταφοράς του φαρμακευτικού προϊόντος (το προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν θα πρέπει να εργάζεται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν).
2. Πρέπει να εφαρμόζεται άσηπτη τεχνική.
3. Θα πρέπει να τηρούνται οι διαδικασίες ορθού χειρισμού των αντινεοπλασματικών παραγόντων.
4. Συνιστάται η χρήση αναλώσιμων γαντιών και προστατευτικού ιματισμού κατά τον χειρισμό του Oncaspar.
5. Όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, περιλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους απόρριψης αποβλήτων υψηλού κινδύνου για αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία.

Ανασύσταση

1. Χρησιμοποιώντας μια σύριγγα και βελόνα 21 gauge, 5,2 ml ενέσιμου ύδατος εγχύονται στο φιαλίδιο.
2. Το φιαλίδιο θα πρέπει να περιδινηθεί με ήπιες κινήσεις, έως ότου ανασυσταθεί η κόνις.
3. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο και χωρίς ορατά ξένα σωματίδια. Μη χρησιμοποιήσετε το ανασυσταθέν διάλυμα εάν είναι θολό ή εάν έχει σχηματιστεί ίζημα. Μη ανακινείτε.
4. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών μετά την ανασύσταση, όταν διατηρείται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Χορήγηση

1. Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να επιθεωρούνται πριν από τη χορήγηση για παρουσία σωματιδιακής ύλης, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές, άχρωμο διάλυμα που δεν περιέχει ορατά ξένα σωματίδια.
2. Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Το διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αργά.
Για την ενδομυϊκή ένεση, ο όγκος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 ml στα παιδιά και τους εφήβους και τα 3 ml στους ενήλικες.
Για την ενδοφλέβια χορήγηση, το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται σε 100 ml ενέσιμου διαλύματος γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης 5%. Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί σε χρονικό διάστημα 1 έως 2 ωρών μαζί με ήδη χορηγούμενη έγχυση διαλύματος γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή γλυκόζης 5%. Μη εγχύετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή, κατά τη διάρκεια χορήγησης του Oncaspar.

Μετά την αραίωση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χρήση, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να διατηρηθεί για έως 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C-8°C

Απόρριψη

Το Oncaspar προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Περισσότερες λεπτομερείς πληροφορίες υπάρχουν στην ΠΧΠ.