

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Oncaspar 750 U/ml otopina za injekciju/infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 750 jedinica (U)** pegaspargaze*.
Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži 3750 jedinica.

* Djelatna tvar je kovalentni konjugat L-asparaginaze dobivene iz bakterije *Escherichia coli* s monometoksipolietilenglikolom

** Jedna jedinica definirana je kao količina enzima potrebna za oslobađanje 1 μmol amonijaka po minuti pri pH 7,3 i 37° C

Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s nekim od drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oncaspar je indiciran kao dio antineoplastične kombinirane terapije u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji (ALL) u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do 18 godina, i u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Oncaspar trebaju propisivati i primjenjivati liječnici i/ili zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Smije se davati samo u bolničkom okruženju u kojem je dostupna odgovarajuća oprema za oživljavanje. Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočila pojava bilo koje nuspojave tijekom razdoblja primjene (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Oncaspar se obično primjenjuje kao dio protokola kombinirane kemoterapije s ostalim antineoplastičnim lijekovima (također vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijski bolesnici i odrasli u dobi ≤ 21 godinu

Preporučena doza u bolesnika s površinom tijela (engl. *body surface area*, BSA) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ u dobi ≤ 21 godinu iznosi 2500 U pegaspargaze (što odgovara 3,3 ml lijeka Oncaspar)/ m^2 tjelesne površine svakih 14 dana.

Djeca tjelesne površine $< 0,6 \text{ m}^2$ trebaju primiti 82,5 U pegaspargaze (što odgovara 0,1 ml lijeka Oncaspar)/kg tjelesne težine svakih 14 dana.

Odrasli u dobi >21 godinu

Osim ako nije drugačije propisano, preporučeno doziranje u odraslih osoba u dobi > 21 godinu iznosi 2000 U pegaspargaze (što odgovara 2,67 ml lijeka Oncaspar)/m² površine tijela svakih 14 dana.

Liječenje se može pratiti na temelju najniže razine aktivnosti asparaginaze u serumu mjerene prije sljedeće primjene pegaspargaze. Ako vrijednosti aktivnosti asparaginaze ne dosegnu ciljanu razinu, može se razmotriti prebacivanje na drugi pripravak asparaginaze (vidjeti dio 4.4).

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje bubrega

Budući da je pegaspargaza protein visoke molekularne težine, ne izlučuje se putem bubrega pa nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe

Dostupni podaci koji se odnose na bolesnike starije od 65 godina su ograničeni.

Način primjene

Oncaspar se može davati intramuskularnom (IM) injekcijom ili intravenskom (IV) infuzijom. Za manje volumene preferira se intramuskularni način primjene. Kada se Oncaspar daje intramuskularnom injekcijom, volumen injiciran na jednom mjestu ne smije premašiti 2 ml kod djece i adolescenata, odnosno 3 ml kod odraslih osoba. Ako se daje veći volumen, dozu treba podijeliti i injicirati na nekoliko mjesta.

Intravenska infuzija lijeka Oncaspar obično se daje tijekom razdoblja od 1 do 2 sata u 100 ml otopine za injekciju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili u 5%-tnoj otopini glukoze.

Razrijeđena otopina može se dati zajedno s infuzijom natrijeva klorida od 9 mg/ml ili 5%-tne otopine glukoze koja je već u tijeku. Tijekom primjene lijeka Oncaspar nemojte za infuziju drugih lijekova koristiti istu intravensku liniju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre (bilirubin > 3 puta veći od gornje granice normale [GGN]; transaminaze > 10 puta veće od GGN).

Anamneza ozbiljne tromboze kod prethodne terapije L-asparaginazom.

Anamneza pankreatitisa, uključujući pankreatitis povezan s prethodnom terapijom L-asparaginazom (vidjeti dio 4.4).

Anamneza ozbiljnih događaja krvarenja kod prethodne terapije L-asparaginazom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno zabilježiti.

Protutijela na asparaginazu

Prisutnosti protutijela na asparaginazu mogu biti povezana s niskom razinom aktivnosti asparaginaze zbog potencijalne neutralizirajuće aktivnosti tih protutijela. U tim slučajevima treba se razmotriti prebacivanje na drugi pripravak asparaginaze.

Može se provesti mjerenje razine aktivnosti asparaginaze u serumu ili plazmi kako bi se isključilo ubrzano smanjenje aktivnosti asparaginaze.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti na pegaspargazu, uključujući anafilaksiju opasnu po život, mogu se pojaviti tijekom terapije, uključujući u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na formulacije L-asparaginaze dobivene od *E. coli*. Ostale reakcije preosjetljivosti mogu uključivati angioedem, oticanje usana, oticanje oka, eritem, snižavanje krvnog tlaka, bronhospazam, dispneju, pruritus i osip (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnika treba u sklopu rutinske mjere opreza nadzirati sat vremena nakon primjene uz dostupnu opremu za oživljavanje i ostala odgovarajuća sredstva za liječenje anafilaksije (adrenalin, kisik, intravenski steroidi, itd.). Oncaspar treba prekinuti u bolesnika s ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3 i 4.8). Ovisno o težini simptoma, kao protumjera može biti indicirana primjena antihistaminika, kortikosteroida i vazopresora.

Učinci na gušteraču

Prijavljen je pankreatitis, uključujući hemoragijski ili nekrotizirajući pankreatitis sa smrtnim ishodima, u bolesnika koji su primali Oncaspar (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima pankreatitisa koji, u slučaju neliječenja, može biti smrtonosan.

U slučaju sumnje na pankreatitis, treba prekinuti liječenje lijekom Oncaspar; ako se pankreatitis potvrdi, Oncaspar se ne smije ponovo primjenjivati.

Razine serumske amilaze i/ili lipaze potrebno je redovito pratiti kako bi se otkrili rani znakovi upale gušterače. Budući da može doći do smanjenja tolerancije glukoze uz istodobnu primjenu lijeka Oncaspar i prednizona, potrebno je pratiti razine glukoze u krvi.

Koagulopatija

Ozbiljni trombotski događaji, uključujući trombozu sagitalnog sinusa, mogu se pojaviti kod bolesnika koji primaju pegaspargazu (vidjeti dio 4.8). Oncaspar treba prekinuti u bolesnika s ozbiljnim trombotskim događajima.

Produljeno protrombinsko vrijeme (PT), produljeno parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTT) i hipofibrinogenemija mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju pegaspargazu. Parametre koagulacije treba nadzirati na početku liječenja te periodično tijekom i nakon liječenja; naročito kada se ostali lijekovi s antikoagulacijskim učinkom (primjerice, acetilsalicilatna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi) istodobno primjenjuju (vidjeti dio 4.5) ili kada se primjenjuje istodobni režim kemoterapije uključujući metotreksat, daunorubicin, kortikosteroide.

Kada dođe do izrazitog smanjenja fibrinogena ili nedostatka antitrombina III (ATIII), razmotrite odgovarajuću nadomjesnu terapiju.

Učinci na jetru

Kombinirano liječenje uz Oncaspar i hepatotoksične lijekove može prouzročiti tešku toksičnost jetre. Potreban je oprez kada se Oncaspar daje u kombinaciji s hepatotoksičnim lijekovima, naročito ako već postoji oštećenje jetre. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočile promjene u parametrima funkcije jetre.

Moguć je povećan rizik od hepatotoksičnosti u bolesnika s pozitivnim Philadelphia kromosomom za koje se liječenje inhibitorima tirozin kinaze (npr. imatinib) kombinira s L-asparaginazom. To treba uzeti u obzir pri razmatranju primjene lijeka Oncaspar u populaciji tih bolesnika.

Zbog rizika od hiperbilirubinemije preporučuje se praćenje razina bilirubina kod uvođenja liječenja lijekom Oncaspar i prije primjene svake sljedeće doze.

Učinci na središnji živčani sustav

Kombinirano liječenje uz Oncaspar može prouzročiti toksičnost u središnjem živčanom sustavu. Prijavljeni su slučajevi encefalopatije (uključujući sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije) (vidjeti dio 4.8).

Oncaspar može uzrokovati znakove i simptome središnjeg živčanog sustava koji se manifestiraju kao somnolencija, konfuzija i konvulzije. Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočili ti simptomi, posebno ako se Oncaspar primjenjuje zajedno s neurotoksičnim lijekovima (primjerice s vinkristinom i metotreksatom; vidjeti dio 4.5).

Mijelosupresija

Pegaspargaza može uzrokovati mijelosupresiju, izravno ili posredno (promjenom imunosupresivnih učinaka lijekova kao što su metotreksat ili 6-merkaptopurin). Stoga primjena lijeka Oncaspar može povećati opasnost od infekcija.

Smanjenje broja cirkulirajućih limfoblasta često je prilično izraženo, a normalni ili preniski broj leukocita često se primjećuju u prvim danima nakon početka terapije. To se može povezati s izrazitim porastom razine uratne (mokraćne) kiseline u serumu. Može se razviti nefropatija zbog uratne kiseline. Kako bi se nadzirao terapijski učinak, potrebno je pomno pratiti perifernu krvnu sliku i koštanu srž bolesnika.

Hiperamonemija

Asparaginaza omogućuje brzu konverziju asparagina i glutamina u aspartatnu kiselinu i glutamatnu kiselinu, uz amonijak kao zajednički nusprodukt obje reakcije (vidjeti dio 5.1). Intravenska primjena asparaginaze stoga može uzrokovati oštar porast razina amonijaka u serumu nakon primjene.

Simptomi hiperamonijemije često su prolazne prirode, a mogu uključivati: mučninu, povraćanje, glavobolju, omaglicu i osip. U teškim slučajevima, moguć je razvoj encefalopatije uz oštećenje ili bez oštećenja funkcije jetre, posebno u starijih odraslih bolesnika, a to može ugroziti život ili biti smrtonosno. Ako postoje simptomi hiperamonemije, pažljivo treba pratiti razine amonijaka.

Kontracepcija

Za vrijeme trajanja liječenja, kao i najmanje 6 mjeseci nakon prekida primjene lijeka Oncaspar, mora se primjenjivati učinkovita kontracepcija koja nije oralna. Budući da se ne može isključiti neizravna interakcija između oralnih kontraceptiva i pegaspargaze, korištenje oralne kontracepcije ne smatra se prihvatljivom metodom kontracepcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smanjenje serumskih proteina koje uzrokuje pegaspargaza može povećati toksičnost ostalih lijekova koji se vežu na proteine.

Osim toga, inhibicijom sinteze proteina i diobe stanica, pegaspargaza može ometati mehanizam djelovanja drugih tvari kojima je potrebna dioba stanica da bi bile učinkovite, npr., metotreksat. Metotreksat i citarabin mogu ulaziti u interakciju s lijekom Oncaspar na različite načine: njihova prethodna primjena može sinergistički povećati djelovanje pegaspargaze. Ako se te tvari daju naknadno, djelovanje pegaspargaze može se antagonistički oslabiti.

Pegaspargaza može ometati metabolizam i klirens ostalih lijekova, što se je utemeljeno na njenim učincima na sintezu proteina i funkciju jetre, kao i na istodobnoj primjeni s ostalim lijekovima za kemoterapiju za koje je poznato da ulaze u interakciju s CYP enzimima.

Primjena lijeka Oncaspar može dovesti do fluktuacije faktora koagulacije. To može pojačati sklonost krvarenju i/ili trombozi. Stoga je potreban oprez kada se istodobno primjenjuju antikoagulansi kao što

su kumarin, heparin, dipiridamol, acetilsalicilna kiselina ili nesteroidni protuupalni lijekovi ili kada se primjenjuje istodobni režim kemoterapije uključujući metotreksat, daunorubicin, kortikosteroide.

Kada se istodobno daju glukokortikoidi (npr., prednizon) i pegaspargaza, moguće su izraženije promjene u parametrima koagulacije (npr., pad fibrinogena i nedostatak antitrombina III, ATIII).

Liječenje vinkristinom neposredno prije ili istodobno s pegaspargazom može pojačati toksičnost pegaspargaze. Primjena lijeka Oncaspar prije vinkristina može povećati neurotoksičnost vinkristina. Stoga, vinkristin treba primijeniti najmanje 12 sati prije primjene lijeka Oncaspar radi smanjenja toksičnosti na najmanju moguću mjeru.

Ne može se isključiti neizravna interakcija između pegaspargaze i oralnih kontraceptiva zbog hepatotoksičnosti pegaspargaze koja može smanjiti hepatski klirens oralnih kontraceptiva. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Oncaspar s oralnim kontraceptivima. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti neku drugu metodu kontracepcije, koja nije oralna kontracepcija (vidjeti dio 4.4 i 4.6)

Istodobno cijepljenje živim cjepivima može povećati rizik od teških infekcija, što se može pripisati imunosupresivnoj aktivnosti pegaspargaze, prisutnosti podležće bolesti i kombiniranoj kemoterapiji (vidjeti dio 4.4). Stoga se cijepljenje živim cjepivima ne smije primjenjivati prije nego prođu 3 mjeseca nakon prekida ukupnog antileukemijskog liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene trebaju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kao i najmanje 6 mjeseci nakon prekida primjene lijeka Oncaspar. Budući da se ne može isključiti neizravna interakcija između oralne kontracepcije i pegaspargaze, oralni kontraceptivi ne smatraju se dovoljno sigurnima u takvoj kliničkoj situaciji. Kod žena u reproduktivnoj dobi treba primjenjivati drugu metodu koja nije oralna kontracepcija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Podaci o primjeni L-asparaginaze u trudnica su ograničeni, a podataka o primjeni lijeka Oncaspar u trudnica nema. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije s pegaspargazom kod životinja, no ispitivanja u životinja s L-asparaginazom pokazala su teratogenost (vidjeti dio 5.3). Iz tog razloga i zbog njegovih farmakoloških svojstava Oncaspar se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje pegaspargazom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pegaspargaza u majčino mlijeko. Na temelju farmakoloških svojstava lijeka, nije moguće isključiti rizik za dojenu novorođenčad/dojenčad. Kao mjeru opreza, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Oncaspar i smije se ponovno započeti tek nakon prekida primjene lijeka Oncaspar.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja pegaspargaze na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oncaspar značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Oncaspar uz ostale lijekove za kemoterapiju: somnolencija, konfuzija, omaglica, sinkopa, napadaj.

Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima niti ne rade sa strojevima tijekom uzimanja lijeka Oncaspar ako osjećaju te ili druge nuspojave koje mogu smanjiti njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu dobivene su iz podataka ispitivanja i iskustva s lijekom Oncaspar u bolesnika s ALL-om nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni profil temelji se na randomiziranim, kontroliranim, prospektivnim, otvorenim multicentričnim ispitivanjima primjene lijeka Oncaspar pri dozama od 2500 U/m² primijenjenim intravenski kao usporedno liječenje (ispitivanja DFCI 11-001 i AALL07P4). Nadalje, ispitivanja lijeka Oncaspar u kojima je korištena primjena u mišić (ispitivanja CCG-1962 i CCG-1991) također su uzeta u obzir za određivanje sigurnosnog profila (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave s lijekom Oncaspar (uočene u barem 2 ispitivanja s učestalošću od >10%) uključivale su: povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišen bilirubin u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, hipertrigliceridemiju, hiperglikemiju i febrilnu neutropeniju.

Najčešće, teške nuspojave s lijekom Oncaspar (stupnja 3 ili 4) uočene u ispitivanjima DFCI 11-001 i AALL07P4 s učestalošću >5% uključivale su: povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišen bilirubin u krvi, febrilnu neutropeniju, hiperglikemiju, povišenu lipazu i pankreatitis.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave i njihove učestalosti prikazane su u Tablici 1. Učestalosti su definirane sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene uz terapiju lijekom Oncaspar

MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često: infekcije, sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često: febrilna neutropenija
	Često: anemija, koagulopatija
	Nepoznato: zatajenje koštane srži
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često: preosjetljivost, urtikarija, anafilaktička reakcija
	Nepoznato: anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često: smanjeni apetit, hiperglikemija
	Često: hiperlipidemija, hiperkolesterolemija
	Nepoznato: dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato: konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	Često: napadaj, periferna motorička neuropatija, sinkopa
	Rijetko: sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
	Nepoznato: somnolencija, tremor*
Krvožilni poremećaji	Vrlo često: embolija**
	Često: tromboza***
	Nepoznato: cerebrovaskularni inzult, krvarenje, tromboza gornjeg sagitalnog sinusa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često: hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: pankreatitis, proljev, bol u abdomenu, mučnina
	Često: povraćanje, stomatitis, ascites
	Rijetko: nekrotizirajući pankreatitis, hemoragijski pankreatitis
	Nepoznato: pseudocista gušterače, parotitis*
Poremećaji jetre i žuči	Često: hepatotoksičnost, masna jetra
	Rijetko: hepatička nekroza, žutica, kolestaza, zatajenje jetre

MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često: osip
	Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bolovi u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato: akutno zatajenje bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato: pireksija
Pretrage	Vrlo često: smanjenje tjelesne težine, hipoalbuminemija, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, hipertrigliceridemija, smanjen fibrinogen u krvi, povišena lipaza, povišena amilaza, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišen bilirubin u krvi
	Često: produljeno protrombinsko vrijeme, povišen međunarodni normalizirani omjer, hipokalijemija, povišen kolesterol u krvi, hipofibrinogenemija, povišena gama-glutamilttransferaza
	Nepoznato: povišena ureja u krvi, protutijela na pegaspargazu, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita, hiperamonemija

*Nuspojave opažene s drugim asparaginazama u skupini

**Slučajevi plućne embolije, venske tromboze, venske tromboze u udovima i površinski tromboflebitis uočeni su u ispitivanju DFCI 11-001

***Legenda: CNS tromboza

Opis odabranih nuspojava

Sljedeće nuspojave uočene su u vezi s terapijom asparaginazom. Iako nisu specifično povezane s primjenom pegaspargaze, mogu se javiti uz primjenu lijeka Oncaspar:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Oncaspar može uzrokovati blagu do umjerenu mijelosupresiju i može utjecati na sve tri linije krvnih stanica.

Otpriblike polovica svih ozbiljnih krvarenja i tromboza utječe na žile u mozgu i može dovesti npr., do moždanog udara, napadaja, glavobolje ili gubitka svijesti.

Poremećaji živčanog sustava

Oncaspar može uzrokovati disfunkcije središnjeg živčanog sustava koje se manifestiraju kao konvulzije i manje često kao konfuzno stanje i somnolencija (blago smanjena svijest).

U rijetkim se slučajevima može pojaviti sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije.

U vrlo rijetkim slučajevima opisan je blagi tremor u prstima.

Poremećaji probavnog sustava

Otpriblike polovica bolesnika razvije blage do umjerene gastrointestinalne reakcije poput gubitka apetita, mučnine, povraćanja, abdominalnih grčeva, proljeva i gubitka težine.

Često se može pojaviti akutni pankreatitis. Postoje izolirana izvješća o stvaranju pseudocista (do četiri mjeseca nakon posljednje terapije).

Hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis pojavljuje se rijetko. Jedan slučaj pankreatitisa uz istodobni akutni parotitis opisan je tijekom liječenja L-asparaginazom. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi hemoragijskog ili nekrotizirajućeg pankreatitisa sa smrtnim ishodom.

Serumska amilaza može se povećati tijekom i nakon završetka liječenja lijekom Oncaspar.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Akutno zatajenje bubrega može se razviti u rijetkim slučajevima tijekom liječenja režimima koji sadrže L-asparaginazu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Alergijske reakcije mogu se manifestirati na koži. Jedan slučaj toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) opisan je u vezi s L-asparaginazom.

Endokrini poremećaji

Promjene endokrine funkcije gušterače često se primjećuju i pokazuju se uglavnom u obliku abnormalnog metabolizma glukoze. Opisane su i dijabetička ketoacidoza i hiperosmolarna hiperglikemija, koje većinom reagiraju na primjenu inzulina.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Primijećena je promjena serumske razine lipida i vrlo su česte promjene vrijednosti serumskih lipida, u većini slučajeva bez kliničkih simptoma.

Redovito dolazi do povećanja ureje u serumu, neovisno o dozi, što je gotovo uvijek pokazatelj prerenalne metaboličke neravnoteže.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene

Nakon injekcije može se pojaviti vrućica koja se obično spontano povlači.

Poremećaji imunološkog sustava

Otkrivena su specifična protutijela na pegaspargazu; manje često su bila povezana s reakcijama preosjetljivosti. Također su zabilježena neutralizirajuća protutijela koja smanjuju kliničku djelotvornost.

Reakcije prošetljivosti na Oncaspar, uključujući životno ugrožavajuću anafilaksu, angioedem, oticanje usana, oticanje očiju, eritem, sniženje krvnog tlaka, bronhospazam, dispneja, svrbež i osip, mogu se javiti tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Poremećaji jetre i žuči

Česta je promjena jetrenih parametara. Često je zabilježeno povećanje serumskih transaminaza neovisno o dozi, kao i serumskog bilirubina.

Vrlo često je zabilježena masna jetra. Zabilježene su rijetke prijave kolestaze, ikterusa, nekroze jetrenih stanica i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom.

Oštećena sinteza proteina može dovesti do smanjenja serumskih proteina. U većine se bolesnika tijekom liječenja pojavljuje smanjenje serumskog albumina neovisno o dozi.

Vrste nuspojava sa lijekom Oncaspar slične su onima zapaženih sa nativnom nepegiliranom L-asparaginazom (npr., native asparaginaze iz *E. coli*).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Slučajevi slučajnog predoziranja prijavljeni su vezano uz Oncaspar. Nakon predoziranja primijećeni su povišeni jetreni enzimi, osip i hiperbilirubinemija. Nema specifičnog farmakološkog liječenja za predoziranje. U slučaju predoziranja bolesnici se moraju pažljivo nadzirati radi znakova i simptoma nuspojava, te odgovarajuće liječiti simptomatskom i suportivnom terapijom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulirajući lijekovi, ostala antineoplastici, ATK oznaka: L01XX24

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja L-asparaginaze je enzimsko cijepanje aminokiseline L-asparagina na aspartatnu kiselinu i amonijak. Smanjenje razine L-asparagina u krvi rezultira inhibicijom sinteze proteina, sinteze DNK i sinteze RNK, naročito u leukemijskim blastima koji ne mogu sintetizirati L-asparagin, pa stoga prolaze apoptozu.

Za razliku od toga, normalne stanice sposobne su sintetizirati L-asparagin i na njih slabije utječe njegovo brzo smanjenje tijekom liječenja enzimom L-asparaginazom. PEGilacija ne mijenja enzimatska svojstva L-asparaginaze, no utječe na farmakokinetiku i imunogenost enzima.

Farmakodinamički učinci

Antileukemijski učinak L-asparaginaze povezan je sa stalnim padom razine L-asparagina u krvi i cerebrospinalnoj tekućini (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF). Farmakodinamički (PD) učinak lijeka Oncaspar ocijenjen je nakon intramuskularne (Ispitivanje CCG-1962) i intravenske primjene (AALL07P4).

U Ispitivanju CCG-1962, PD učinak lijeka Oncaspar ocijenjen je kroz serijsko mjerenje asparagina u serumu (n=57) i CSF-u (n=50) novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika sa ALL standardnog rizika koji su primili tri intramuskularne doze lijeka Oncaspar (2500 jedinica/m² BSA), jednu tijekom indukcije i dvije tijekom faze kasne intenzifikacije liječenja. Smanjenje serumske koncentracije asparagina bilo je vidljivo do 4. dana nakon prve doze indukcije i doseglo je vidljivu najnižu vrijednost do 10. dana nakon doze. Serumske koncentracije asparagina od približno 1 µM održale su se približno 3 tjedna. Koncentracija asparagina pala je na <3 µM kada je aktivnost asparaginaze iznosila >0,1 U/ml. Vrijednost asparagina u CSF-u od 2,3 µM prije liječenja pala je na 1,1 µM 7. dana i 0,6 µM 28. dana indukcije (vidjeti Kliničku djelotvornost i sigurnost).

U Ispitivanju AALL07P4, PD učinak lijeka Oncaspar ocijenjen je u 47 ocjenjivih ispitanika s ALL-om prekursora B-limfocita visokog rizika koji su primili intravensku dozu lijeka Oncaspar od 2500 U/m² BSA (površine tijela) tijekom faza indukcije i konsolidacije. Koncentracije L-asparagina u plazmi smanjile su se na vrijednosti ispod granice kvantifikacije za procjenu unutar 24 sata nakon doze indukcijske i prve doze konsolidacijske faze terapije lijekom Oncaspar i smanjenje se održalo približno dva tjedna. Koncentracije asparagina u CSF-u smanjene su do 4. dana nakon doze indukcije i uglavnom ih nije bilo moguće otkriti do 18. dana nakon doziranja.

Na temelju rezultata iz ta dva ispitivanja, doza od 2500 U/m² BSA (površine tijela) lijeka Oncaspar uz intramuskularnu (CCG-1962) i intravensku (AALL07P4) primjenu omogućuje održavanje smanjenja L-asparagina približno dva tjedna nakon doziranja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Oncaspar procijenjena je na temelju tri klinička ispitivanja koja su koristila Oncaspar otopinu za injekciju/infuziju u prvoj liniji liječenja ALL-a: Ispitivanje CCG-1962 na bolesnicima s ALL-om standardnog rizika, Ispitivanje AALL07P4 na bolesnicima s ALL-om visokog rizika; Ispitivanje DFCI 11-001 uključivalo je bolesnike s ALL-om standardnog i ALL-om visokog rizika.

Djelotvornost lijeka Oncaspar za ALL u bolesnika s relapsno/refraktornom bolešću i anamnezom prethodne kliničke alergijske reakcije na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* temeljila se na uzorku od

94 bolesnika iz šest otvorenih ispitivanja [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 i ASP-001C/003C].

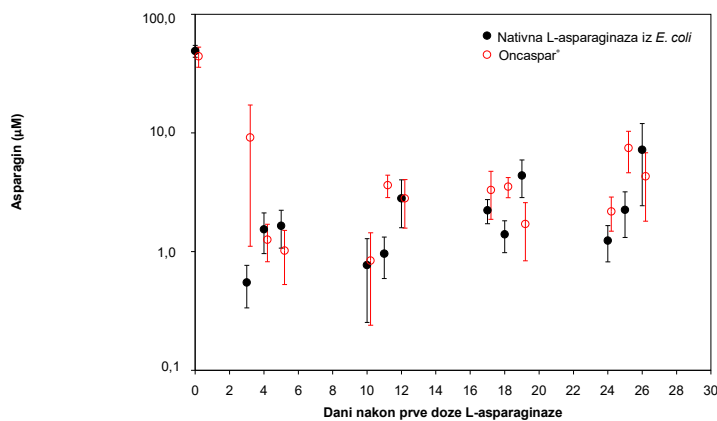
Prva linija (bolesnici s ALL-om koji nisu preosjetljivi na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli*)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Oncaspar procijenjena je u otvorenom, multicentričnom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju (Ispitivanje CCG-1962). U ovom ispitivanju 118 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 9 godina, kojima prethodno nije bio liječen ALL standardnog rizika, randomizirano je 1:1 u skupinu koja je uzimala Oncaspar ili nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* u sklopu kombinirane terapije. Oncaspar je primijenjen intramuskularno pri dozi od 2500 U/m² BSA 3. dana četverotjedne faze indukcije i 3. dan svake od dvije osmotjedne faze kasne intenzifikacije. Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* primijenjena je intramuskularno pri dozi od 6000 U/m² BSA tri puta tjedno u ukupno 9 doza tijekom indukcije i ukupno 6 doza tijekom svake od faza kasne intenzifikacije.

Primarno određivanje djelotvornosti temeljeno je na dokazu sličnog pada razine asparagina (opsega i trajanja) u skupinama na lijeku Oncaspar i nativnoj L-asparaginazi iz *E. coli*. Cilj specifičan za ovaj plan ispitivanja bio je postizanje pada razine asparagina do serumske koncentracije ≤ 1 μ M. Udio bolesnika s ovom razinom pada bio je sličan u dvije ispitivane skupine tijekom sve 3 faze liječenja u vremenskim točkama određenima u planu ispitivanja.

U svim fazama liječenja, koncentracije asparagina u serumu smanjile su se u roku od 4 dana od prve doze asparaginaze u fazi liječenja i ostale su niske otprilike 3 tjedna u obje skupine, one na lijeku Oncaspar i na nativnoj L-asparaginazi iz *E. coli*. Serumske koncentracije asparagina tijekom faze indukcije prikazane su na slici 1. Uzorci pada razine serumskog asparagina u dvije faze kasne intenzifikacije slične su uzroku pada razine serumskog asparagina u fazi indukcije.

Slika 1: Srednja vrijednost (\pm standardna pogreška) razine serumskog asparagina tijekom faze indukcije u Ispitivanju CCG-1962



Napomena: Oncaspar (2500 jedinica/m² BSA intramuskularno) primijenjen je 3. dana četverotjedne faze indukcije. Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* (6000 jedinica/m² BSA intramuskularno) primijenjena je 3 puta tjedno u 9 doza tijekom indukcije.

Koncentracije asparagina u cerebrospinalnoj tekućini određene su u 50 bolesnika tijekom faze indukcije. Razine asparagina u cerebrospinalnoj tekućini smanjile su se od srednje koncentracije prije liječenja od 3,1 μ M na 1,7 μ M na 4. \pm 1 dan, odnosno na 1,5 μ M na 25. \pm 1 dan nakon primjene lijeka Oncaspar. Ti su rezultati bili slični onima zabilježenima u skupini liječenoj nativnom L-asparaginazom iz *E. coli*.

Preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*, EFS) u skupinama na lijeku Oncaspar i nativnoj L-asparaginazi iz *E. coli* sažeto je u Tablici 2, Ispitivanje CCG-1962 nije bilo namijenjeno procjeni razlika u stopama EFS-a.

Tablica 2: Stopa preživljenja bez pojave događaja u 3., 5. i 7. godini (Ispitivanje CCG-1962)

	Oncaspar	Nativna L-asparaginaza iz <i>E. coli</i>
Stopa EFS-a u 3. godini, % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Stopa EFS-a u 5. godini, % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Stopa EFS-a u 7. godini, % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

U Ispitivanju CCG-1962 najčešće nuspojave bile su infekcije, uključujući dvije infekcije opasne po život (1 bolesnik u svakoj skupini). Općenito je incidencija i vrsta nuspojava 3. i 4. stupnja bila slična između dvije liječene skupine. Dva bolesnika u skupini na lijeku Oncaspar imala su alergijske reakcije tijekom faze kasne intenzifikacije (engl. *delayed intensification*, DI) DI br.1 (alergijska reakcija 1. stupnja i koprivnjača 3. stupnja).

Provedeno je pilot ispitivanje za novodijagnosticirane bolesnike u dobi od 1 do <31 godine s ALL-om prekursora B-limfocita visokog rizika (Ispitivanje AALL07P4). To je bilo otvoreno, kontrolirano, randomizirano ispitivanje koje je uspoređivalo ispitivanu pegiliranu asparaginazu (ispitivani lijek) i lijek Oncaspar kao komponente kemoterapije s više lijekova u prvoj liniji liječenja ALL-a. Kriteriji za leukocite bili su: b) Dob 1-10 godina: leukociti $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$; b) Dob 10-30 godina: bilo koji broj leukocita ;c) Prije liječenja steroidima: bilo koji broj leukocita. Bolesnici nisu smjeli prethodno primiti citotoksičnu kemoterapiju uz iznimku steroida i intratekalnog citarabina. U ispitivanje je uključeno ukupno 166 bolesnika; 54 bolesnika randomizirana su u skupinu koja je primala 2500 U/m² BSA lijeka Oncaspar, a 111 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ispitivanu pegiliranu asparaginazu. Oncaspar je primijenjen intravenski u dozi od 2500 jedinica/m² BSA tijekom faza indukcije, konsolidacije, kasne intenzifikacije i međuodržavanja u bolesnika oboljelih od ALL-a visokog rizika koji su primali augmentiranu terapiju Berlin-Frankfurt-Munster. Postotak bolesnika u skupini liječenoj lijekom Oncaspar s ocjenjivim negativnim statusom (<0,1% stanica leukemije u koštanoj srži) minimalne ostatne bolesti (engl. *minimal residual disease*, MRD) 29. dana indukcije iznosio je 80% (40/50). U 4. godini, preživljenje bez pojave događaja (EFS) i ukupno preživljenje (OS) u skupini liječenoj lijekom Oncaspar bili su 81,8% [95% CI 62,9-91,7%] odnosno 90,4% [95% CI 78,5-95,9%]. Sveukupno, u skupini koja je primala Oncaspar stopa učestalosti reakcija preosjetljivosti svih stupnjeva bila je 5,8%, anafilaktičkih reakcija 19,2% i pankreatitisa 7,7%. Stopa učestalosti febrilne neutropenije 3. stupnja ili većeg bila je 15,4%.

Ispitivanje DFCI 11-001, koje provodi Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), je u tijeku, aktivno je kontrolirano, randomizirano, multicentrično ispitivanje intravenske, ispitivane pegilirane asparaginaze u odnosu na Oncaspar, u djece i adolescenata u dobi od 1 do <22 godine s novodijagnosticiranim ALL-om liječenih terapijskom okosnicom DFCI ALL konzorcija. Randomizirano je ukupno 239 bolesnika, od toga je 237 liječeno ispitivanim lijekom (146 muškog i 91 ženskog spola), od toga, 119 bolesnika (115 s dijagnozom ALL-a) liječeno je lijekom Oncaspar 2500 U/m². Terapija je primijenjena tijekom indukcije (7. dan) i svaka 2 tjedna u ukupno 30 tjedana postindukcijske terapije. Randomizacija bolesnika stratificirana je na temelju rizične skupine (standardni/visok/vrlo visok rizik), uključujući B- i T-stanični ALL. Postotak bolesnika u skupini lijeka Oncaspar s ocjenjivom niskom razinom minimalne ostatne bolesti na kraju indukcije (<0,001 bolesti koja se može otkriti) na 32. dan iznosio je 87,9% (80/91). Jednogodišnje preživljenje bez događaja (EFS) iznosilo je 98,0 [95% CI 92,3; 99,5]; jednogodišnje ukupno preživljenje (OS) iznosilo je 100 [95% CI 100; 100] u ispitivanju.

Bolesnici s ALL-om preosjetljivi na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli*

Šest otvorenih ispitivanja procjenjivalo je Oncaspar u relapsnim/refraktornim hematološkim bolestima. U tim je ispitivanjima ukupno 94 bolesnika s dijagnozom akutne limfoblastične leukemije (ALL) i anamnezom prethodne kliničke alergijske reakcije na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* bilo izloženo lijeku Oncaspar. Jedan bolesnik primio je doze lijeka Oncaspar od 250 i 500 jedinica/m² BSA intravenski. Ostali bolesnici liječeni su s 2000 ili 2500 U/m² BSA primijenjeno intramuskularno ili

intravenski. Bolesnici su primali Oncaspar kao jedini lijek ili u kombinaciji s kemoterapijom s više lijekova. Sveukupno, iz pet analiziranih ispitivanja temeljenih na 65 bolesnika oboljelih od ALL-a izloženih lijeku Oncaspar na temelju najvećeg terapijskog odgovora tijekom cijelog ispitivanja, u 30 je bolesnika primijećena potpuna remisija (46%), u 7 bolesnika djelomična remisija (11%) a hematološka poboljšanja kod 1 bolesnika (2%). U drugom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 29 preosjetljivih bolesnika oboljelih od ALL-a izloženih lijeku Oncaspar, procijenjen je odgovor 11 bolesnika u fazi indukcije. Od tog broja, 3 su bolesnika (27%) postigla potpunu remisiju, 1 bolesnik (9%) djelomičnu remisiju, 1 bolesnik (9%) je imao hematološko poboljšanje, a 2 bolesnika (18%) terapijsku djelotvornost. Terapijska djelotvornost definirana je kao kliničko poboljšanje koje nije ispunilo kriterije ostalih blagotvornih ishoda. Tijekom faze održavanja procjenjivano je 19 bolesnika, od kojih je 17 bolesnika (89%) postiglo potpunu remisiju, a 1 bolesnik (5%) terapijsku djelotvornost.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka Oncaspar temeljila se na aktivnosti asparaginaze mjerene putem enzimskog testa nakon intramuskulane (CCG-1962) i intravenske (AALL07P4, DFCI 11-001) primjene.

U Ispitivanju CCG-1962, srednja vrijednost aktivnosti asparaginaze dosegla je vrhunac od 1 U/ml 5. dana nakon injekcije. Srednja vrijednost poluvijeka nakon apsorpcije iz mjesta injekcije iznosila je 1,7 dana, a poluvijek eliminacije 5,5 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i klirens procijenjeni su na 1,86 l/m², odnosno 0,169 l/m² dnevno.

U Ispitivanju AALL07P4, farmakokinetički (PK) parametri nakon jedne 2500 U/m² intravenske doze tijekom indukcije izračunati su PK analizom bez uključivanja odjeljaka iz sekvencijalnih uzoraka plazme i opisani u Tablici 3 (vidjeti dio 5.1). C_{max} i AUC lijeka Oncaspar imali su niže vrijednosti u muškaraca, ispitanika s većim ITM-om i ispitanicima s >10 godina. Tijekom indukcije, nakon jedne intravenske doze lijeka Oncaspar 2500 U/m², aktivnost asparaginaze ≥0,1 U/ml održana je do 18 dana nakon doze u 95,3% ispitanika.

Tablica 3: Farmakokinetički parametri nakon jedne intravenske doze lijeka Oncaspar 2500 U/m² BSA tijekom indukcije (N=47; Ispitivanje AALL07P4)

PK parametri	Aritmetička srednja vrijednost (SD)
C _{max} (mU/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (hr)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mU·dan/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mU·dan/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (dan) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dan) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 ocjenjivih ispitanika.

[†] Medijan (10., 90. percentil).

[‡] N=46 ocjenjivih ispitanika.

U ispitivanju DFCI 11-001, provedene su ocjene aktivnosti asparaginaze nakon jedne intravenozne doze lijeka Oncaspar 2500 U/m² BSA tijekom indukcije i svaka dva tjedna tijekom postindukcije (vidjeti dio 5.1). Tijekom indukcije, aktivnost asparaginaze u plazmi ≥0,1 U/ml održana je u 93,5% ispitanika 18 dana nakon primjene. Tijekom postindukcijske faze, najniža vrijednost aktivnosti asparaginaze iznad 0,4 U/ml održana je u 100% ispitanika od 7. tjedna do 25. tjedna. Ti rezultati pokazuju da, kada se primjenjuje Oncaspar 2500 U/m² BSA kao jedna doza i ponovljena doza svaka dva tjedna, klinički relevantna aktivnost asparaginaze održava se tijekom cijelog intervala doziranja (odnosno, dva tjedna).

Bolesnici s novodijagnosticiranim ALL-om primili su jednu intramuskularnu injekciju lijeka Oncaspar (2500 U/m² BSA) ili nativne asparaginaze iz *E. coli* (25 000 U/m² BSA) ili iz *Erwinije* (25 000 U/m² BSA). Poluvijek eliminacije lijeka Oncaspar iz plazme statistički je značajno duži (5,7 dana) od poluvijekova eliminacije iz plazme nativnih asparaginaza iz *E. coli* (1,3 dana) i *Erwinije* (0,65 dana). Neposredna stanična smrt leukemijskih stanica *in vivo*, izmjerena fluorescencijom rodamina, bila je ista za sva tri pripravka koji sadrže L-asparaginazu.

Bolesnici oboljeli od ALL-a s nekoliko relapsa liječeni su lijekom Oncaspar ili nativnom asparaginazom iz *E. coli* kao dio indukcijske terapije. Oncaspar je primjenjivan u intramuskularnoj dozi od 2500 U/m² BSA 1. i 15. dana indukcije. Srednji poluvijek lijeka Oncaspar u plazmi bio je 8 dana u bolesnika bez preosjetljivosti (AUC 10,35 U/ml/dan), odnosno 2,7 dana u preosjetljivih bolesnika (AUC 3,52 U/ml/dan).

Posebne populacije

Kontrolirana ispitivanja nisu ustrojena za formalno ocjenjivanje farmakokinetike lijeka Oncaspar u posebnim populacijama. Ocjenjivanje populacijske farmakokinetike za lijek Oncaspar temeljeno na podacima dobivenim iz ispitivanja AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) i CCG-1962 (i.m.) identificiralo je da se klirens (linearni i zasićeni) povećao približno proporcionalno s BSA, a da se volumen distribucije povećao nešto proporcionalnije s BSA. U ovoj analizi nisu identificirane statistički značajne razlike u PK karakteristikama između muškaraca i žena.

Nije ocijenjen utjecaj oštećenja bubrega i jetre na PK lijeka Oncaspar. Budući da je pegasparaza protein visoke molekularne težine, ne izlučuje se putem bubrega pa se ne predviđa promjena farmakokinetike lijeka Oncaspar u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Budući da su protelitički enzimi odgovori za metabolizam lijeka Oncaspar široko rasprostranjeni u tkivima, točna uloga jetre nije poznata: međutim, ne očekuje se da će ikakvo smanjenje jetrene funkcije predstavljati klinički relevantne probleme u primjeni lijeka Oncaspar.

Nema podataka koji se odnose na starije bolesnike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Samo su vrlo visoke doze pegasparaze koje su davane miševima intraperitonealno kao jedna doza (25000 – 100000 U/kg tjelesne težine) uzrokovale smrt 14% svih tretiranih miševa. Uz te iste doze zabilježena je blaga hepatotoksičnost. Nuspojave su bile gubitak tjelesne težine, piloerekcija i smanjena aktivnost. Smanjena težina slezene može biti znak potencijalno imunosupresivnog učinka liječenja.

Pegasparaza se dobro podnosi u štakora i pasa kada je primjenjivana intravenski u pojedinačnim dozama do 500 U/kg tjelesne težine.

Toksičnost ponovljenih doza

Četverotjedno ispitivanje u štakora liječenih dozom pegasparaze od 400 U/kg/dan intraperitonealno rezultiralo je padom unosa hrane i tjelesne težine u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Tromjesečno ispitivanje pegasparaze u dozama do 500 U/kg intraperitonealno ili intramuskularno u miševa rezultiralo je blažim hepatocelularnim promjenama samo pri najvećoj intraperitonealnoj dozi.

Privremeno smanjenje povećanja tjelesne težine i privremeno smanjenje ukupnog broja leukocita primijećeno je u pasa koji su tretirani s pegasparazom od 1200 U/kg tjedno tijekom 2 tjedna. Povećana aktivnost serumske glutamat-piruvat transaminaze također se pojavila u jednog od četiri psa.

Imunogenost

U 12-tjednom ispitivanju na miševima u kojih je pegaspargaza primjenjivana jednom tjedno u dozi od 10,5 U po mišu intramuskularno ili intraperitonealno, nije otkriven imunogeni odgovor.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti s pegaspargazom.

Ispitivanja embriotoksičnosti s L-asparaginazom pružila su dokaze o teratogenom potencijalu u štakora tretiranih od 6. do 15. dana gestacije pri čemu je doza od 300 U/kg intravenski bila razina bez opaženih teratogenih učinaka (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL). U kunića doze od 50 ili 100 U/kg intravenski 8. i 9. dana gestacije inducirale su vijabilne fetuse s kongenitalnim malformacijama: NOEL nije utvrđen. Višestruke malformacije i embrioletalni učinci zabilježeni su pri dozama u terapijskom rasponu. Nisu provedena istraživanja o učinku na plodnost te perinatalni i postnatalni razvoj.

Karcinogenost, mutagenost, plodnost

Dugoročna ispitivanja karcinogenosti ili ispitivanja učinka na plodnost kod životinja nisu provedena s pegaspargazom.

Pegaspargaza nije pokazala mutagenost u Amesovom testu u kojem su korišteni sojevi *Salmonella typhimurium*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:
8 mjeseci.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine dokazana je tijekom 48 sati pri 2 °C-8 °C. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika, a to uobičajeno nije dulje od 24 sata pri 2 °C-8 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).
Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (guma) i zatvaračem (aluminij) s "flip-off" poklopcem.

1 bočica u pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek može uzrokovati nadražaj uslijed doticaja. Otopinom se stoga mora naročito oprezno rukovati i primjenjivati je. Udisanje pare i doticaj s kožom i sluznicama, naročito očiju, mora se izbjegavati. U slučaju kontakta ispirite s puno vode najmanje 15 minuta.

Otopina se može razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze ili otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju prije intravenske injekcije (vidjeti dio 4.2).

Nemojte upotrijebiti ako je otopina mutna ili se stvorio talog.
Nemojte protresati.

Oncaspar je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1070/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.
Datum obnove odobrenja: 20. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Oncaspar 750 U/ml prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 3750 jedinica (U)** pegaspargaze*.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 750 U pegaspargaze (750 U/ml).

* Djelatna tvar je kovalentni konjugat L-asparaginaze dobivene iz bakterije *Escherichia coli* s monometoksipolietilenglikolom

** Jedna jedinica definirana je kao količina enzima potrebna za oslobađanje 1 μ mol amonijaka po minuti pri pH 7,3 i 37° C

Jačina ovog lijeka ne smije se uspoređivati s nekim od drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za dodatne informacije, vidjeti dio 5.1.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli do bjelkasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Oncaspar je indiciran kao dio antineoplastične kombinirane terapije u akutnoj limfoblastičnoj leukemiji (ALL) u pedijatrijskih bolesnika od rođenja do 18 godina, i u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Oncaspar trebaju propisivati i primjenjivati liječnici i/ili zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Smije se davati samo u bolničkom okruženju u kojem je dostupna odgovarajuća oprema za oživljavanje. Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočila pojava bilo koje nuspojave tijekom razdoblja primjene (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Oncaspar se obično primjenjuje kao dio protokola kombinirane kemoterapije s ostalim antineoplastičnim lijekovima (također vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijski bolesnici i odrasli u dobi ≤ 21 godinu

Preporučena doza u bolesnika s površinom tijela (engl. *body surface area*, BSA) $\geq 0,6$ m² u dobi ≤ 21 godinu iznosi 2500 U pegaspargaze (što odgovara 3,3 ml lijeka Oncaspar)/m² tjelesne površine svakih 14 dana.

Djeca tjelesne površine $< 0,6$ m² trebaju primiti 82,5 U pegaspargaze (što odgovara 0,1 ml lijeka Oncaspar)/kg tjelesne težine svakih 14 dana.

Odrasli u dobi >21 godinu

Osim ako nije drugačije propisano, preporučeno doziranje u odraslih osoba u dobi > 21 godinu iznosi 2000 U/ pegaspargaze (što odgovara 2,67 ml lijeka Oncaspar)/m² površine tijela svakih 14 dana.

Liječenje se može pratiti na temelju najniže razine aktivnosti asparaginaze u serumu mjerene prije sljedeće primjene pegaspargaze. Ako vrijednosti aktivnosti asparaginaze ne dosegnu ciljanu razinu, može se razmotriti prebacivanje na drugi pripravak asparaginaze (vidjeti dio 4.4).

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje bubrega

Budući da je pegaspargaza protein visoke molekularne težine, ne izlučuje se putem bubrega pa nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre.

Starije osobe

Dostupni podaci koji se odnose na bolesnike starije od 65 godina su ograničeni.

Način primjene

Oncaspar se može davati intramuskularnom (IM) injekcijom ili intravenskom (IV) infuzijom. Za manje volumene preferira se intramuskularni način primjene. Kada se Oncaspar daje intramuskularnom injekcijom, volumen injiciran na jednom mjestu ne smije premašiti 2 ml kod djece i adolescenata, odnosno 3 ml kod odraslih osoba. Ako se daje veći volumen, dozu treba podijeliti i injicirati na nekoliko mjesta.

Intravenska infuzija lijeka Oncaspar obično se daje tijekom razdoblja od 1 do 2 sata u 100 ml otopine za injekciju natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili u 5%-tnoj otopini glukoze.

Razrijeđena otopina može se dati zajedno s infuzijom natrijeva klorida od 9 mg/ml ili 5%-tne otopine glukoze koja je već u tijeku. Tijekom primjene lijeka Oncaspar nemojte za infuziju drugih lijekova koristiti istu intravensku liniju.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju ovog lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teško oštećenje jetre (bilirubin > 3 puta veći od gornje granice normale [GGN]; transaminaze > 10 puta veće od GGN).

Anamneza ozbiljne tromboze kod prethodne terapije L-asparaginazom.

Anamneza pankreatitisa, uključujući pankreatitis povezan s prethodnom terapijom L-asparaginazom (vidjeti dio 4.4).

Anamneza ozbiljnih događaja krvarenja kod prethodne terapije L-asparaginazom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno zabilježiti.

Protutijela na asparaginazu

Protutijela na asparaginazu mogu biti povezana s niskom razinom aktivnosti asparaginaze zbog potencijalne neutralizirajuće aktivnosti tih protutijela. U tim slučajevima treba se razmotriti prebacivanje na drugi pripravak asparaginaze.

Može se provesti mjerenje razine aktivnosti asparaginaze u serumu ili plazmi kako bi se isključilo ubrzano smanjenje aktivnosti asparaginaze.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti na pegaspargazu, uključujući anafilaksiju opasnu po život, mogu se pojaviti tijekom terapije, uključujući u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na formulacije L-asparaginaze dobivene od *E. coli*. Ostale reakcije preosjetljivosti mogu uključivati angioedem, oticanje usana, oticanje oka, eritem, snižavanje krvnog tlaka, bronhospazam, dispneju, pruritus i ospi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Bolesnika treba u sklopu rutinske mjere opreza nadzirati sat vremena nakon primjene uz dostupnu opremu za oživljavanje i ostala odgovarajuća sredstva za liječenje anafilaksije (adrenalin, kisik, intravenski steroidi, itd.). Oncaspar treba prekinuti u bolesnika s ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti (vidjeti dio 4.3 i 4.8). Ovisno o težini simptoma, kao protumjera može biti indicirana primjena antihistaminika, kortikosteroida i vazopresora.

Učinci na gušteraču

Prijavljen je pankreatitis, uključujući hemoragijski ili nekrotizirajući pankreatitis sa smrtnim ishodom, u bolesnika koji su primali Oncaspar (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima pankreatitisa koji, u slučaju neliječenja, može biti smrtonosan.

U slučaju sumnje na pankreatitis, treba prekinuti liječenje lijekom Oncaspar; ako se pankreatitis potvrdi, Oncaspar se ne smije ponovo primjenjivati.

Razine serumske amilaze i/ili lipaze potrebno je redovito pratiti kako bi se otkrili rani znakovi upale gušterače. Budući da može doći do smanjenja tolerancije glukoze uz istodobnu primjenu lijeka Oncaspar i prednizona, potrebno je pratiti razine glukoze u krvi.

Koagulopatija

Ozbiljni trombotski događaji, uključujući trombozu sagitalnog sinusa, mogu se pojaviti kod bolesnika koji primaju pegaspargazu (vidjeti dio 4.8). Oncaspar treba prekinuti u bolesnika s ozbiljnim trombotskim događajima.

Produljeno protrombinsko vrijeme (PT), produljeno parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTT) i hipofibrinogenemija mogu se pojaviti u bolesnika koji primaju pegaspargazu. Parametre koagulacije treba nadzirati na početku liječenja te periodično tijekom i nakon liječenja, naročito kada se ostali lijekovi s antikoagulacijskim učinkom (primjerice, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni protuupalni lijekovi) istodobno primjenjuju (vidjeti dio 4.5) ili kada se primjenjuje istodobni režim kemoterapije uključujući metotreksat, daunorubicin, kortikosteroide. Kada dođe do izrazitog smanjenja fibrinogena ili nedostatka antitrombina III (ATIII), razmotrite odgovarajuću nadomjesnu terapiju.

Učinci na jetru

Kombinirano liječenje uz Oncaspar i druge hepatotoksične lijekove može prouzročiti tešku toksičnost jetre.

Potreban je oprez kada se Oncaspar daje u kombinaciji s hepatotoksičnim lijekovima, naročito ako već postoji oštećenje jetre. Potrebno je pratiti bolesnike kako bi se uočile promjene u parametrima funkcije jetre.

Moguć je povećan rizik od hepatotoksičnosti u bolesnika s pozitivnim Philadelphia kromosomom za koje se liječenje inhibitorima tirozin kinaze (npr. imatinib) kombinira s L-asparaginazom. To treba uzeti u obzir pri razmatranju primjene lijeka Oncaspar u populaciji tih bolesnika.

Zbog rizika od hiperbilirubinemije preporučuje se praćenje razina bilirubina kod uvođenja liječenja lijekom Oncaspar i prije svake slijedeće doze.

Učinci na središnji živčani sustav

Kombinirano liječenje uz Oncaspar može prouzročiti toksičnost u središnjem živčanom sustavu. Prijavljeni su slučajevi encefalopatije (uključujući sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije) (vidjeti dio 4.8).

Oncaspar može uzrokovati znakove i simptome središnjeg živčanog sustava koji se manifestiraju kao somnolencija, konfuzija i konvulzije. Bolesnike je potrebno pomno kako bi se uočili ti simptomi, posebno ako se Oncaspar primjenjuje zajedno s neurotoksičnim lijekovima (primjerice s vinkristinom i metotreksatom; vidjeti dio 4.5).

Mijelosupresija

Pegaspargaza može uzrokovati mijelosupresiju, izravno ili posredno (promjenom imunosupresivnih učinaka lijekova kao što su metotreksat ili 6-merkaptopurin). Stoga primjena lijeka Oncaspar može povećati opasnost od infekcija.

Smanjenje broja cirkulirajućih limfoblasta često je prilično izraženo, a normalni ili preniski broj leukocita često se primjećuju u prvim danima nakon početka terapije. To se može povezati s izrazitim porastom razine uratne (mokraćne) kiseline u serumu. Može se razviti nefropatija zbog uratne kiseline. Kako bi se nadzirao terapijski učinak, potrebno je pomno pratiti perifernu krvnu sliku i koštanu srž bolesnika.

Hiperamonemija

Asparaginaza omogućuje brzu konverziju asparagina i glutamina u aspartatnu kiselinu i glutamatnu kiselinu, uz amonijak kao zajednički nusprodukt obje reakcije (vidjeti dio 5.1). Intravenska primjena asparaginaze stoga može uzrokovati oštar porast razina amonijaka u serumu nakon primjene.

Simptomi hiperamonemije često su prolazne prirode, a mogu uključivati: mučninu, povraćanje, glavobolju, omaglicu i osip. U teškim slučajevima, moguć je razvoj encefalopatije uz oštećenje ili bez oštećenja funkcije jetre, posebno u starijih odraslih bolesnika, a to može ugroziti život ili biti smrtonosno. Ako postoje simptomi hiperamonemije, pažljivo treba pratiti razine amonijaka.

Kontracepcija

Za vrijeme trajanja liječenja, kao i najmanje 6 mjeseci nakon prekida primjene lijeka Oncaspar, mora se primjenjivati učinkovita kontracepcija koja nije oralna. Budući da se ne može isključiti neizravna interakcija između oralnih kontraceptiva i pegaspargaze, korištenje oralne kontracepcije ne smatra se prihvatljivom metodom kontracepcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Smanjenje serumskih proteina koje uzrokuje pegaspargaza može povećati toksičnost ostalih lijekova koji se vežu na proteine.

Osim toga, inhibicijom sinteze proteina i diobe stanica, pegaspargaza može ometati mehanizam djelovanja drugih tvari kojima je potrebna dioba stanica da bi bile učinkovite, npr., metotreksat. Metotreksat i citarabin mogu ulaziti u interakciju s lijekom Oncaspar na različite načine: njihova prethodna primjena može sinergistički povećati djelovanje pegaspargaze. Ako se te tvari daju naknadno, djelovanje pegaspargaze može se antagonistički oslabiti.

Pegaspargaza može ometati metabolizam i klirens ostalih lijekova, što se je utemeljeno na njenim učincima na sintezu proteina i funkciju jetre, kao i na istodobnoj primjeni s ostalim lijekovima za kemoterapiju za koje je poznato da ulaze u interakciju s CYP enzimima.

Primjena lijeka Oncaspar može dovesti do fluktuacije faktora koagulacije. To može pojačati sklonost krvarenju i/ili trombozi. Stoga je potreban oprez kada se istodobno primjenjuju antikoagulansi kao što

su kumarin, heparin, dipiridamol, acetilsalicilna kiselina ili nesteroidni protuupalni lijekovi ili kada se primjenjuje istodobni režim kemoterapije uključujući metotreksat, daunorubicin, kortikosteroide.

Kada se istodobno daju glukokortikoidi (npr., prednizon) i pegaspargaza, moguće su izraženije promjene u parametrima koagulacije (npr., pad fibrinogena i nedostatak antitrombina III, ATIII).

Liječenje vinkristinom neposredno prije ili istodobno s pegaspargazom može pojačati toksičnost pegaspargaze. Primjena lijeka Oncaspar prije vinkristina može povećati neurotoksičnost vinkristina. Stoga, vinkristin treba primijeniti najmanje 12 sati prije primjene lijeka Oncaspar radi smanjenja toksičnosti na najmanju moguću mjeru.

Ne može se isključiti neizravna interakcija između pegaspargaze i oralnih kontraceptiva zbog hepatotoksičnosti pegaspargaze koja može smanjiti hepatski klirens oralnih kontraceptiva. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Oncaspar s oralnim kontraceptivima. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti neku drugu metodu kontracepcije, koja nije oralna kontracepcija (vidjeti dio 4.4 i 4.6)

Istodobno cijepljenje živim cjepivima može povećati rizik od teških infekcija, što se može pripisati imunosupresivnoj aktivnosti pegaspargaze, prisutnosti podležće bolesti i kombiniranoj kemoterapiji (vidjeti dio 4.4). Stoga se cijepljenje živim cjepivima ne smije primjenjivati prije nego prođu 3 mjeseca nakon prekida ukupnog antileukemijskog liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Muškarci i žene trebaju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja kao i najmanje 6 mjeseci nakon prekida primjene lijeka Oncaspar. Budući da se ne može isključiti neizravna interakcija između oralne kontracepcije i pegaspargaze, oralni kontraceptivi ne smatraju se dovoljno sigurnima u takvoj kliničkoj situaciji. Kod žena u reproduktivnoj dobi treba primjenjivati drugu metodu koja nije oralna kontracepcija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Podaci o primjeni L-asparaginaze u trudnica su ograničeni, a podataka o primjeni lijeka Oncaspar u trudnica nema. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije s pegaspargazom kod životinja, no ispitivanja u životinja s L-asparaginazom pokazala su teratogenost (vidjeti dio 5.3). Iz tog razloga i zbog njegovih farmakoloških svojstava Oncaspar se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje pegaspargazom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se pegaspargaza u majčino mlijeko. Na temelju farmakoloških svojstava lijeka, nije moguće isključiti rizik za dojenu novorođenčad/dojenčad. Kao mjeru opreza, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Oncaspar i smije se ponovno započeti tek nakon prekida primjene lijeka Oncaspar.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja pegaspargaze na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Oncaspar značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Sljedeće nuspojave prijavljene su u bolesnika liječenih lijekom Oncaspar uz ostale lijekove za kemoterapiju: somnolencija, konfuzija, omaglica, sinkopa, napadaj.

Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima niti ne rade sa strojevima tijekom uzimanja lijeka Oncaspar ako osjećaju te ili druge nuspojave koje mogu smanjiti njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu dobivene su iz podataka kliničkih ispitivanja i iskustva s lijekom Oncaspar u bolesnika s ALL-om nakon stavljanja lijeka u promet. Sigurnosni profil temelji se na randomiziranim, kontroliranim, prospektivnim, otvorenim multicentričnim ispitivanjima primjene lijeka Oncaspar pri dozama od 2500 U/m² primijenjenim intravenski kao usporedno liječenje (ispitivanja DFCI 11-001 i AALL07P4). Nadalje, ispitivanja lijeka Oncaspar u kojima je korištena primjena u mišić (ispitivanja CCG-1962 i CCG-1991) također su uzeta u obzir za određivanje sigurnosnog profila (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave s lijekom Oncaspar (uočene u barem 2 ispitivanja s učestalošću od >10%) uključivale su: povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišen bilirubin u krvi, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, hipertrigliceridemiju, hiperglikemiju i febrilnu neutropeniju.

Najčešće teške nuspojave s lijekom Oncaspar (stupnja 3 ili 4) uočene u ispitivanjima DFCI 11-001 i AALL07P4 s učestalošću >5% uključivale su: povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišen bilirubin u krvi, febrilnu neutropeniju, hiperglikemiju, povišenu lipazu i pankreatitis.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave i njihove učestalosti prikazane su u Tablici 1.

Učestalosti su definirane sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene uz terapiju lijekom Oncaspar

MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često: infekcije, sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često: febrilna neutropenija
	Često: anemija, koagulopatija
	Nepoznato: zatajenje koštane srži
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo često: preosjetljivost, urtikarija, anafilaktička reakcija
	Nepoznato: anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često: smanjeni apetit, hiperglikemija
	Često: hiperlipidemija, hiperkolesterolemija
	Nepoznato: dijabetička ketoacidoza, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato: konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	Često: napadaj, periferna motorička neuropatija, sinkopa
	Rijetko: sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
	Nepoznato: somnolencija, tremor*
Krvožilni poremećaji	Vrlo često: embolija**
	Često: tromboza***
	Nepoznato: cerebrovaskularni inzult, krvarenje, tromboza gornjeg sagitalnog sinusa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: pankreatitis, proljev, bol u abdomenu, mučnina
	Često: povraćanje, stomatitis, ascites
	Rijetko: nekrotizirajući pankreatitis, hemoragijski pankreatitis
	Nepoznato: pseudocista gušterače, parotitis*

MedDRA standardna klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Poremećaji jetre i žuči	Često: hepatotoksičnost, masna jetra
	Rijetko: hepatička nekroza, žutica, kolestaza, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često: osip
	Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bolovi u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato: akutno zatajenje bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato: pireksija
Pretrage	Vrlo često: smanjenje tjelesne težine, hipoalbuminemija, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, hipertrigliceridemija, smanjen fibrinogen u krvi, povišena lipaza, povišena amilaza, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, povišen bilirubin u krvi
	Često: produljeno protrombinsko vrijeme, povišen međunarodni normalizirani omjer, hipokalijemija, povišen kolesterol u krvi, hipofibrinogenemija, povišena gama-glutamilttransferaza
	Nepoznato: povišena ureja u krvi, protutijela na pegaspargazu, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita, hiperamonemija

*Nuspojave opažene s drugim asparaginazama u skupini

**Slučajevi plućne embolije, venske tromboze, venske tromboze u udovima i površinski tromboflebitis uočeni su u ispitivanju DFCI 11-001

***Legenda: CNS tromboza

Opis odabranih nuspojava

Sljedeće nuspojave uočene su u vezi s terapijom asparaginazom. Iako nisu specifično povezane s primjenom pegaspargaze, mogu se javiti uz primjenu lijeka Oncaspar:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Oncaspar može uzrokovati blagu do umjerenu mijelosupresiju i može utjecati na sve tri linije krvnih stanica.

Otpriblike polovica svih ozbiljnih krvarenja i tromboza utječe na žile u mozgu i može dovesti npr., do moždanog udara, napadaja, glavobolje ili gubitka svijesti.

Poremećaji živčanog sustava

Oncaspar može uzrokovati disfunkcije središnjeg živčanog sustava koje se manifestiraju kao konvulzije i manje često kao konfuzno stanje i somnolencija (blago smanjena svijest).

U rijetkim se slučajevima može pojaviti sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije.

U vrlo rijetkim slučajevima opisan je blagi tremor u prstima.

Poremećaji probavnog sustava

Otpriblike polovica bolesnika razvije blage do umjerene gastrointestinalne reakcije poput gubitka apetita, mučnine, povraćanja, abdominalnih grčeva, proljeva i gubitka težine.

Često se može pojaviti akutni pankreatitis. Postoje izolirana izvješća o stvaranju pseudocista (do četiri mjeseca nakon posljednje terapije).

Hemoragijski i nekrotizirajući pankreatitis pojavljuje se rijetko. Jedan slučaj pankreatitisa uz istodobni akutni parotitis opisan je tijekom liječenja L-asparaginazom. Prijavljeni su pojedinačni slučajevi hemoragijskog ili nekrotizirajućeg pankreatitisa sa smrtnim ishodom.

Serumska amilaza može se povećati tijekom i nakon završetka liječenja lijekom Oncaspar.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Akutno zatajenje bubrega može se razviti u rijetkim slučajevima tijekom liječenja režimima koji sadrže L-asparaginazu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Alergijske reakcije mogu se manifestirati na koži. Jedan slučaj toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom) opisan je u vezi s L-asparaginazom.

Endokrini poremećaji

Promjene endokrine funkcije gušterače često se primjećuju i pokazuju se uglavnom u obliku abnormalnog metabolizma glukoze. Opisane su i dijabetička ketoacidoza i hiperosmolarna hiperglikemija, koje većinom reagiraju na primjenu inzulina.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Primijećena je promjena serumske razine lipida i vrlo su česte promjene vrijednosti serumskih lipida, u većini slučajeva bez kliničkih simptoma.

Redovito dolazi do povećanja ureje u serumu, neovisno o dozi, što je gotovo uvijek pokazatelj prerenalne metaboličke neravnoteže.

Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene

Nakon injekcije može se pojaviti vrućica koja se obično spontano povlači.

Poremećaji imunološkog sustava

Otkrivena su specifična protutijela na pegaspargazu; manje često su bila povezana s reakcijama preosjetljivosti. Također su zabilježena neutralizirajuća protutijela koja smanjuju kliničku djelotvornost.

Reakcije prošetljivosti na Oncaspar, uključujući životno ugrožavajuću anafilaksu, angioedem, oticanje usana, oticinja očiju, eritem, sniženje krvnog tlaka, bronhospazam, dispneja, svrbež i osip, mogu se javiti tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Poremećaji jetre i žuči

Česta je promjena jetrenih parametara. Često je zabilježeno povećanje serumskih transaminaza neovisno o dozi, kao i serumskog bilirubina.

Vrlo često je zabilježena masna jetra. Zabilježene su rijetke prijave kolestaze, ikterusa, nekroze jetrenih stanica i zatajenja jetre sa smrtnim ishodom.

Oštećena sinteza proteina može dovesti do smanjenja serumskih proteina. U većine se bolesnika tijekom liječenja pojavljuje smanjenje serumskog albumina neovisno o dozi.

Vrste nuspojava sa lijekom Oncaspar slične su onima zapaženih sa nativnom nepegiliranom L-asparaginazom (npr., native asparaginaze iz *E. coli*).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Slučajevi slučajnog predoziranja prijavljeni su vezano uz Oncaspar. Nakon predoziranja primijećeni su povišeni jetreni enzimi, osip i hiperbilirubinemija. Nema specifičnog farmakološkog liječenja za predoziranje. U slučaju predoziranja bolesnici se moraju pažljivo nadzirati radi znakova i simptoma nuspojava, te odgovarajuće liječiti simptomatskom i suportivnom terapijom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici i imunomodulirajući lijekovi, ostala antineoplastici, ATK oznaka: L01XX24

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja L-asparaginaze je enzimsko cijepanje aminokiseline L-asparagina na aspartatnu kiselinu i amonijak. Smanjenje razine L-asparagina u krvi rezultira inhibicijom sinteze proteina, sinteze DNK i sinteze RNK, naročito u leukemijskim blastima koji ne mogu sintetizirati L-asparagin, pa stoga prolaze apoptozu.

Za razliku od toga, normalne stanice sposobne su sintetizirati L-asparagin i na njih slabije utječe njegovo brzo smanjenje tijekom liječenja enzimom L-asparaginazom. PEGilacija ne mijenja enzimatska svojstva L-asparaginaze, no utječe na farmakokinetiku i imunogenost enzima.

Farmakodinamički učinci

Antileukemijski učinak L-asparaginaze povezan je sa stalnim padom razine L-asparagina u krvi i cerebrospinalnoj tekućini (eng. *cerebrospinal fluid*, CSF). Farmakodinamički (PD) učinak lijeka Oncaspar ocijenjen je nakon intramuskularne (Ispitivanje CCG-1962) i intravenske primjene (AALL07P4).

U Ispitivanju CCG-1962 PD učinak lijeka Oncaspar ocijenjen je kroz serijsko mjerenje asparagina u serumu (n=57) i CSF-u (n=50) novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika sa ALL standardnog rizika koji su primili tri intramuskularne doze lijeka Oncaspar (2500 jedinica/m²BSA), jednu tijekom indukcije i dvije tijekom faze kasne intenzifikacije liječenja. Smanjenje serumske koncentracije asparagina bilo je vidljivo do 4. dana nakon prve doze indukcije i doseglo je vidljivu najnižu vrijednost do 10. dana nakon doze. Serumske koncentracije asparagina od približno 1 µM održale su se približno 3 tjedna. Koncentracija asparagina pala je na <3 µM kada je aktivnost asparaginaze iznosila >0,1 U/ml. Vrijednost asparagina u CSF-u od 2,3 µM prije liječenja pala je na 1,1 µM 7. dana i 0,6 µM 28. dana indukcije (vidjeti Kliničku djelotvornost i sigurnost).

U Ispitivanju AALL07P4, PD učinak lijeka Oncaspar ocijenjen je u 47 ocjenjivih ispitanika s ALL-om prekursora B-limfocita visokog rizika koji su primili intravensku dozu lijeka Oncaspar od 2500 U/m² BSA (površine tijela) tijekom faza indukcije i konsolidacije. Koncentracije L-asparagina u plazmi smanjile su se na vrijednosti ispod granice kvantifikacije za procjenu unutar 24 sata nakon doze indukcijske i prve doze konsolidacijske faze terapije lijekom Oncaspar i smanjenje se održalo približno dva tjedna. Koncentracije asparagina u CSF-u smanjene su do 4. dana nakon doze indukcije i uglavnom ih nije bilo moguće otkriti do 18. dana nakon doziranja.

Na temelju rezultata iz ta dva ispitivanja, doza od 2500 U/m² BSA (površine tijela) lijeka Oncaspar uz intramuskularnu (CCG-1962) i intravensku (AALL07P4) primjenu omogućuje održavanje smanjenja L-asparagina približno dva tjedna nakon doziranja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Oncaspar procijenjena je na temelju tri klinička ispitivanja koja su koristila Oncaspar otopinu za injekciju/infuziju u prvoj liniji liječenja ALL-a: Ispitivanje CCG-1962 na bolesnicima s ALL-om standardnog rizika, Ispitivanje AALL07P4 na bolesnicima s ALL-om visokog rizika; Ispitivanje DFCI 11-001 uključivalo je bolesnike s ALL-om standardnog i ALL-om visokog rizika.

Djelotvornost lijeka Oncaspar za ALL u bolesnika s relapsno/refraktornom bolešću i anamnezom prethodne kliničke alergijske reakcije na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* temeljila se na uzorku od 94 bolesnika iz šest otvorenih ispitivanja [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 i ASP-001C/003C].

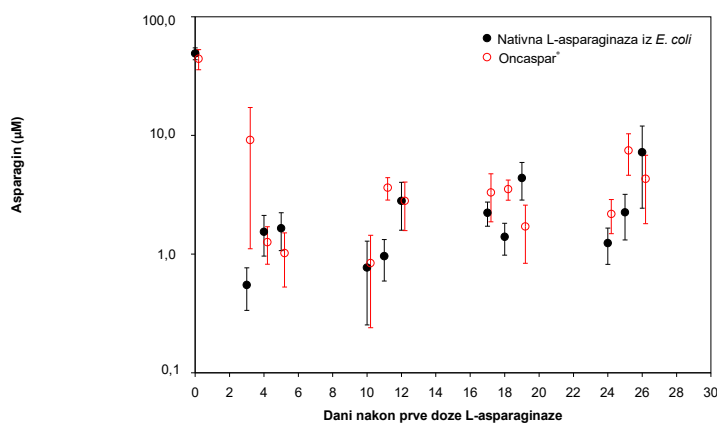
Prva linija (bolesnici s ALL-om koji nisu preosjetljivi na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli*)

Sigurnost i djelotvornost lijeka Oncaspar procijenjena je u otvorenom, multicentričnom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju (Ispitivanje CCG-1962). U ovom ispitivanju 118 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 9 godina, kojima prethodno nije bio liječen ALL standardnog rizika, randomizirano je 1:1 u skupinu koja je uzimala Oncaspar ili nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* u sklopu kombinirane terapije. Oncaspar je primijenjen intramuskularno pri dozi od 2500 U/m² BSA 3. dana četverotjedne faze indukcije i 3. dan svake od dvije osmotjedne faze kasne intenzifikacije. Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* primijenjena je intramuskularno pri dozi od 6000 U/m² BSA tri puta tjedno u ukupno 9 doza tijekom indukcije i ukupno 6 doza tijekom svake od faza kasne intenzifikacije.

Primarno određivanje djelotvornosti temeljeno je na dokazu sličnog pada razine asparagina (opsega i trajanja) u skupinama na lijeku Oncaspar i nativnoj L-asparaginazi iz *E. coli*. Cilj specifičan za ovaj plan ispitivanja bio je postizanje pada razine asparagina do serumske koncentracije $\leq 1 \mu\text{M}$. Udio bolesnika s ovom razinom pada bio je sličan u dvije ispitivane skupine tijekom sve 3 faze liječenja u vremenskim točkama određenima u planu ispitivanja.

U svim fazama liječenja, koncentracije asparagina u serumu smanjile su se u roku od 4 dana od prve doze asparaginaze u fazi liječenja i ostale su niske otprilike 3 tjedna u obje skupine, one na lijeku Oncaspar i na nativnoj L-asparaginazi iz *E. coli*. Serumske koncentracije asparagina tijekom faze indukcije prikazane su na slici 1. Uzorci pada razine serumskog asparagina u dvije faze kasne intenzifikacije slične su uzroku pada razine serumskog asparagina u fazi indukcije.

Slika 1: Srednja vrijednost (\pm standardna pogreška) razine serumskog asparagina tijekom faze indukcije u Ispitivanju CCG-1962



Napomena: Oncaspar (2500 jedinica/m² BSA intramuskularno) primijenjen je 3. dana četverotjedne faze indukcije. Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* (6000 jedinica/m² BSA intramuskularno) primijenjena je 3 puta tjedno u 9 doza tijekom indukcije.

Koncentracije asparagina u cerebrospinalnoj tekućini određene su u 50 bolesnika tijekom faze indukcije. Razine asparagina u cerebrospinalnoj tekućini smanjile su se od srednje koncentracije prije liječenja od 3,1 μM na 1,7 μM na 4. \pm 1 dan, odnosno na 1,5 μM na 25. \pm 1 dan nakon primjene lijeka Oncaspar. Ti su rezultati bili slični onima zabilježenima u skupini liječenoj nativnom L-asparaginazom iz *E. coli*.

Preživljenje bez pojave događaja (engl. *event-free survival*, EFS) u skupinama na lijeku Oncaspar i nativnoj L-asparaginazi iz *E. coli* sažeto je u Tablici 2, Ispitivanje CCG-1962 nije bilo namijenjeno procjeni razlika u stopama EFS-a.

Tablica 2: Stopa preživljenja bez pojave događaja u 3., 5. i 7. godini (Ispitivanje CCG-1962)

	Oncaspar	Nativna L-asparaginaza iz <i>E. coli</i>
Stopa EFS-a u 3. godini, % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Stopa EFS-a u 5. godini, % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Stopa EFS-a u 7. godini, % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

U Ispitivanju CCG-1962 najčešće nuspojave bile su infekcije, uključujući dvije infekcije opasne po život (1 bolesnik u svakoj skupini). Općenito je incidencija i vrsta nuspojava 3. i 4. stupnja bila slična između dvije liječene skupine. Dva bolesnika u skupini na lijeku Oncaspar imala su alergijske reakcije tijekom faze kasne intenzifikacije (engl. *delayed intensification*, DI) DI br.1 (alergijska reakcija 1. stupnja i koprivnjača 3. stupnja).

Provedeno je pilot ispitivanje za novodijagnosticirane bolesnike u dobi od 1 do 31 godina s ALL-om prekursora B-limfocita visokog rizika (Ispitivanje AALL07P4). To je bilo otvoreno, kontrolirano, randomizirano ispitivanje koje je uspoređivalo ispitivanu pegiliranu asparaginazu (ispitivani lijek) i lijek Oncaspar kao komponente kemoterapije s više lijekova u prvoj liniji liječenja ALL-a. Kriteriji za leukocite bili su: b) Dob 1-10 godina: leukociti $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$; b) Dob 10-30 godina: bilo koji broj leukocita ;c) Prije liječenja steroidima: bilo koji broj leukocita. Bolesnici nisu smjeli prethodno primiti citotoksičnu kemoterapiju uz iznimku steroida i intratekalnog citarabina. U ispitivanje je uključeno ukupno 166 bolesnika; 54 bolesnika randomizirana su u skupinu koja je primala 2500 U/m² BSA lijeka Oncaspar, a 111 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu koja je primala ispitivanu pegiliranu asparaginazu. Oncaspar je primijenjen intravenski u dozi od 2500 jedinica/m² BSA tijekom faza indukcije, konsolidacije, kasne intenzifikacije i međuodržavanja u bolesnika oboljelih od ALL-a visokog rizika koji su primali augmentiranu terapiju Berlin-Frankfurt-Munster. Postotak bolesnika u skupini liječenoj lijekom Oncaspar s ocjenjivim negativnim statusom (<0,1% stanica leukemije u koštanoj srži) minimalne ostatne bolesti (engl. *minimal residual disease*, MRD) 29. dana indukcije iznosio je 80% (40/50). U 4. godini, preživljenje bez pojave događaja (EFS) i ukupno preživljenje (OS) u skupini liječenoj lijekom Oncaspar bili su 81,8% [95% CI 62,9-91,7%] odnosno 90,4% [95% CI 78,5-95,9%]. Sveukupno, u skupini koja je primala Oncaspar stopa učestalosti reakcija preosjetljivosti svih stupnjeva bila je 5,8%, anafilaktičkih reakcija 19,2% i pankreatitisa 7,7%. Stopa učestalost febrilne neutropenije 3. stupnja ili većeg bila je 15,4%.

Ispitivanje DFCI 11-001, koje provodi Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), je u tijeku, aktivno je kontrolirano, randomizirano, multicentrično ispitivanje intravenske ispitivane pegilirane asparaginaze u odnosu na Oncaspar, u djece i adolescenata u dobi od 1 do <22 godine s novodijagnosticiranim ALL-om liječenih terapijskom okosnicom DFCI ALL konzorcija. Randomizirano je ukupno 239 bolesnika, od toga je 237 liječeno ispitivanim lijekom (146 muškog i 91 ženskog spola), od toga, 119 bolesnika (115 s dijagnozom ALL-a) liječeno je lijekom Oncaspar 2500 U/m². Terapija je primijenjena tijekom indukcije (7. dan) i svaka 2 tjedna u ukupno 30 tjedana postindukcijske terapije. Randomizacija bolesnika stratificirana je na temelju rizične skupine (standardni/visok/vrlo visok rizik), uključujući B- i T-stanični ALL. Postotak bolesnika u skupini lijeka Oncaspar s ocjenjivom niskom razinom minimalne ostatne bolesti na kraju indukcije (<0,001 bolesti koja se može otkriti) na 32. dan iznosio je 87,9% (80/91). Jednogodišnje preživljenje bez događaja (EFS) iznosilo je 98,0 [95% CI 92,3, 99,5]; jednogodišnje ukupno preživljenje (OS) iznosilo je 100 [95% CI 100, 100] u ispitivanju.

Bolesnici s ALL-om preosjetljivi na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli*

Šest otvorenih ispitivanja procjenjivalo je Oncaspar u relapsnim/refraktornim hematološkim bolestima. U tim je ispitivanjima ukupno 94 bolesnika s dijagnozom akutne limfoblastične leukemije

(ALL) i anamnezom prethodne kliničke alergijske reakcije na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* bilo izloženo lijeku Oncaspar. Jedan bolesnik primio je doze lijeka Oncaspar od 250 i 500 jedinica/m² BSA intravenski. Ostali bolesnici liječeni su s 2000 ili 2500 U/m² BSA primijenjeno intramuskularno ili intravenski. Bolesnici su primali Oncaspar kao jedini lijek ili u kombinaciji s kemoterapijom s više lijekova. Sveukupno, iz pet analiziranih ispitivanja temeljenih na 65 bolesnika oboljelih od ALL-a izloženih lijeku Oncaspar na temelju najvećeg terapijskog odgovora tijekom cijelog ispitivanja, u 30 je bolesnika primijećena potpuna remisija (46%), u 7 bolesnika djelomična remisija (11%) a hematološka poboljšanja kod 1 bolesnika (2%). U drugom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 29 preosjetljivih bolesnika oboljelih od ALL-a izloženih lijeku Oncaspar, procijenjen je odgovor 11 bolesnika u fazi indukcije. Od tog broja, 3 su bolesnika (27%) postigla potpunu remisiju, 1 bolesnik (9%) djelomičnu remisiju, 1 bolesnik (9%) je imao hematološko poboljšanje, a 2 bolesnika (18%) terapijsku djelotvornost. Terapijska djelotvornost definirana je kao kliničko poboljšanje koje nije ispunilo kriterije ostalih blagotvornih ishoda. Tijekom faze održavanja procjenjivano je 19 bolesnika, od kojih je 17 bolesnika (89%) postiglo potpunu remisiju, a 1 bolesnik (5%) terapijsku djelotvornost.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka Oncaspar temeljila se na aktivnosti asparaginaze mjerene putem enzimskog testa nakon intramuskularne (CCG-1962) i intravenske (AALL07P4, DFCI 11-001) primjene.

U Ispitivanju CCG-1962, srednja vrijednost aktivnosti asparaginaze dosegla je vrhunac od 1 U/ml 5. dana nakon injekcije. Srednja vrijednost poluvijeka nakon apsorpcije iz mjesta injekcije iznosila je 1,7 dana, a poluvijek eliminacije 5,5 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i klirens procijenjeni su na 1,86 l/m², odnosno 0,169 l/m² dnevno.

U Ispitivanju AALL07P4, farmakokinetički (PK) parametri nakon jedne 2500 U/m² intravenske doze tijekom indukcije izračunati su PK analizom bez uključivanja odjeljaka iz sekvencijalnih uzoraka plazme i opisani u Tablici 3 (vidjeti dio 5.1). C_{max} i AUC lijeka Oncaspar imali su niže vrijednosti u muškaraca, ispitanika s većim ITM-om i ispitanicima s >10 godina. Tijekom indukcije, nakon jedne intravenske doze lijeka Oncaspar 2500 U/m², aktivnost asparaginaze ≥0,1 U/ml održana je do 18 dana nakon doze u 95,3% ispitanika.

Tablica 3: Farmakokinetički parametri nakon jedne intravenske doze lijeka Oncaspar 2500 U/m² BSA tijekom indukcije (N=47; Ispitivanje AALL07P4)

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

* N=47 ocjenjivih ispitanika.

[†] Medijan (10., 90. percentil).

[‡] N=46 ocjenjivih ispitanika.

U ispitivanju DFCI 11-001, provedene su ocjene aktivnosti asparaginaze nakon jedne intravenozne doze lijeka Oncaspar 2500 U/m² BSA tijekom indukcije i svaka dva tjedna tijekom postindukcije (vidjeti dio 5.1). Tijekom indukcije aktivnosti asparaginaze u plazmi ≥0,1 U/ml održana je u 93,5% ispitanika 18 dana nakon primjene. Tijekom postindukcijske faze, najniža vrijednost aktivnosti asparaginaze iznad 0,4 U/ml održana je u 100% ispitanika od 7. tjedna do 25. tjedna. Ti rezultati pokazuju da, kada se primjenjuje Oncaspar 2500 U/m² BSA kao jedna doza i ponovljena doza svaka

dva tjedna, klinički relevantna aktivnost asparaginaze održava se tijekom cijelog intervala doziranja (odnosno., dva tjedna).

Bolesnici s novodijagnosticiranim ALL-om primili su jednu intramuskularnu injekciju lijeka Oncaspar (2500 U/m² BSA) ili nativne asparaginaze iz *E. coli* (25000 U/m² BSA) ili iz *Erwinije* (25000 U/m² BSA). Poluvijek eliminacije lijeka Oncaspar iz plazme statistički je značajno duži (5,7 dana) od poluvijekova eliminacije iz plazme nativnih asparaginaza iz *E. coli* (1,3 dana) i *Erwinije* (0,65 dana). Neposredna stanična smrt leukemijskih stanica *in vivo*, izmjerena fluorescencijom rodamina, bila je ista za sva tri pripravka koji sadrže L-asparaginazu.

Bolesnici oboljeli od ALL-a s nekoliko relapsa liječeni su lijekom Oncaspar ili nativnom asparaginazom iz *E. coli* kao dio indukcijske terapije. Oncaspar je primjenjivan u intramuskularnoj dozi od 2500 U/m² BSA 1. i 15. dana indukcije. Srednji poluvijek lijeka Oncaspar u plazmi bio je 8 dana u bolesnika bez preosjetljivosti (AUC 10,35 U/ml/dan), odnosno 2,7 dana u preosjetljivih bolesnika (AUC 3,52 U/ml/dan).

Posebne populacije

Kontrolirana ispitivanja nisu ustrojena za formalno ocjenjivanje farmakokinetike lijeka Oncaspar u posebnim populacijama. Ocjenjivanje populacijske farmakokinetike za lijek Oncaspar temeljeno na podacima dobivenim iz ispitivanja AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) i CCG-1962 (i.m.) identificiralo je da se klirens (linearni i zasićeni) povećao približno proporcionalno s BSA, a da se volumen distribucije povećao nešto proporcionalnije s BSA. U ovoj analizi nisu identificirane statistički značajne razlike u PK karakteristikama između muškaraca i žena.

Nije ocijenjen utjecaj oštećenja bubrega i jetre na PK lijeka Oncaspar. Budući da je pegasparaza protein visoke molekularne težine, ne izlučuje se putem bubrega pa se ne predviđa promjena farmakokinetike lijeka Oncaspar u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Budući da su protelitički enzimi odgovori za metabolizam lijeka Oncaspar široko rasprostranjeni u tkivima, točna uloga jetre nije poznata: međutim, ne očekuje se da će ikakvo smanjenje jetrene funkcije predstavljati klinički relevantne probleme u primjeni lijeka Oncaspar.

Nema podataka koji se odnose na starije bolesnike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pokazana je farmakokinetička/farmakodinamička neklinička usporedivost između dva farmaceutska oblika lijeka Oncaspar, otopine za injekciju/infuziju i praška za otopinu, u pasa nakon jedne i ponovljenih doza (500 U/kg), intravenskim putem. Ispitivanja navedena u nastavku provedena su za formulaciju otopine za injekciju/infuziju.

Akutna toksičnost

Samo su vrlo visoke doze pegasparaze koje su davane miševima intraperitonealno kao jedna doza (25000 – 100000 U/kg tjelesne težine) uzrokovale smrt 14% svih tretiranih miševa. Uz te iste doze zabilježena je blaga hepatotoksičnost. Nuspojave su bile gubitak tjelesne težine, piloerekcija i smanjena aktivnost. Smanjena težina slezene može biti znak potencijalno imunosupresivnog učinka liječenja.

Pegaspargaza se dobro podnosila u štakora i pasa kada je primjenjivana intravenski u jednoj pojedinačnim dozama do 500 U/kg tjelesne težine.

Toksičnost ponovljenih doza

Četverotjedno ispitivanje u štakora liječenih dozom pegaspargaze od 400 U/kg/dan intraperitonealno rezultiralo je padom unosa hrane i tjelesne težine u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Tromjesečno ispitivanje pegaspargaze u dozama do 500 U/kg intraperitonealno ili intramuskularno u miševa rezultiralo je blažim hepatocelularnim promjenama samo pri najvećoj intraperitonealnoj dozi.

Privremeno smanjenje povećanja tjelesne težine i privremeno smanjenje ukupnog broja leukocita primijećeno je u pasa koji su tretirani s pegapargazom od 1200 U/kg tjedno tijekom 2 tjedna. Povećana aktivnost serumske glutamat-piruvat transaminaze također se pojavila u jednog od četiri psa.

Imunogenost

U 12-tjednom ispitivanju na miševima u kojih je pegaspargaza primjenjivana jednom tjedno u dozi od 10,5 U po mišu intramuskularno ili intraperitonealno, nije otkriven imunogeni odgovor.

Reproduktivna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti s pegaspargazom.

Ispitivanja embriotoksičnosti s L-asparaginazom pružila su dokaze o teratogenom potencijalu u štakora tretiranih od 6. do 15. dana gestacije pri čemu je doza od 300 U/kg intravenski bila razina bez opaženih teratogenih učinaka (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL). U kunića doze od 50 ili 100 U/kg intravenski 8. i 9. dana gestacije inducirale su vijabilne fetuse s kongenitalnim malformacijama: NOEL nije utvrđen. Višestruke malformacije i embrioletalni učinci zabilježeni su pri dozama u terapijskom rasponu. Nisu provedena istraživanja o učinku na plodnost te perinatalni i postnatalni razvoj.

Karcinogenost, mutagenost, plodnost

Dugoročna ispitivanja karcinogenosti ili ispitivanja učinka na plodnost kod životinja nisu provedena s pegaspargazom.

Pegaspargaza nije pokazala mutagenost u Amesovom testu u kojem su korišteni sojevi *Salmonella typhimurium*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev klorid
saharoza
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)
kloridna kiselina (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:
3 godine.

Rekonstituirana otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 24 sata ispod 25 °C. S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka odgovornost su korisnika.

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 48 sati pri 2 °C-8 °C. S mikrobiološkog gledišta, lijek treba odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika, a to uobičajeno nije dulje od 24 sata pri 2 °C-8 °C, osim ako je rekonstitucija/ razrjeđivanje provedeno kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Za uvjete čuvanja rekonstituiranog i razrijeđenog lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (kremeno staklo tipa I) s čepom od klorobutil elastomera, zatvorena aluminijskim prstenom od 20 mm, koja sadrži 3750 U pegaspargaze.

1 bočica u pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek može uzrokovati nadražaj uslijed doticaja. Praškom se stoga mora naročito oprezno rukovati i primjenjivati ga. Udisanje pare i doticaj s kožom i sluznicama, naročito očiju, mora se izbjegavati; ako lijek dođe u kontakt s očima, kožom ili sluznicom, odmah isperite s puno vode najmanje 15 minuta.

Oncaspar se primjenjuje intravenski ili intramuskularno nakon rekonstitucije lijeka. Prašak se mora rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije prije primjene (vidjeti dio 4.2).

Upute za rukovanje

1. Osoblje treba obučiti o načinu rukovanja i prijenosu lijeka (trudnice treba izuzeti od rada s ovim lijekom).
2. Mora se koristiti aseptička tehnika.
3. Potrebno je slijediti postupke za pravilno rukovanje antineoplasticima.
4. Pri rukovanju lijekom Oncaspar preporučuje se korištenje jednokratnih rukavica i zaštitne odjeće.
5. Sve stavke za primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, trebaju se staviti u vrećice za zbrinjavanje otpada visokog rizika za spaljivanje pri visokim temperaturama.

Rekonstitucija

1. 5,2 ml vode za injekcije injicira se u bočicu pomoću štrcaljke i igle od 21 gauge.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti dok se prašak ne rekonstituiraju.
3. Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica. Nemojte upotrijebiti ako je rekonstituirana otopina mutna ili ako se stvorio talog. Nemojte protresati.
4. Otopinu treba iskoristiti unutar 24 sata nakon rekonstitucije ako se čuva ispod 25 °C.

Primjena

1. Parenteralne lijekove prije primjene treba pregledati kako ne bi sadržavali vidljive čestice, smije se koristiti samo bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.
2. Lijek treba primijeniti intravenski ili intramuskularno. Otopinu treba primijeniti polako. Za intramuskularnu injekciju volumen ne smije prekoračiti 2 ml u djece i adolescenata te 3 ml u odraslih.
Za intravensku primjenu, rekonstituiranu otopinu treba razrijediti u 100 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5%-tne otopine glukoze.
Razrijeđena otopina može se davati tijekom 1 do 2 sata zajedno s infuzijom natrijeva klorida od 9 mg/ml ili 5%-tne otopine glukoze koja je već u tijeku. Tijekom primjene lijeka Oncaspar nemojte za infuziju drugih lijekova koristiti istu intravensku liniju (vidjeti dio 4.2).

Otopinu treba iskoristiti odmah nakon razrjeđivanja. Ako neposredna primjena nije moguća, razrijeđena otopina može se čuvati na temperaturi od 2 °C-8 °C do 48 sati (vidjeti dio 6.3).

Zbrinjavanje

Oncaspar je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1070/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2016.
Datum obnove odobrenja: 20. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): Da bi se dodatno definirala djelotvornost i sigurnost lijeka Oncaspar u bolesnika	

Opis	Do datuma
<p>s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate ispitivanja CAALL-F01, prospektivnog, multicentričnog kohortnog ispitivanja u kojem se procijenjivao Oncaspar korišten u prvoj liniji liječenja djece i adolescenata s ALL-om uz kemoterapiju s više lijekova.</p> <p>Izvješće kliničkog ispitivanja treba dostaviti do datuma:</p>	<p>prosinac 2025.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Oncaspar 750 U/ml otopina za injekciju/infuziju
pegaspargaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml sadrži 750 U pegaspargaze.
Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži 3750 U.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
1 bočica od 5 ml.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte upotrijebiti ako se stvorio talog ili ako je otopina mutna.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1070/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Oncaspar 750 U/ml prašak za otopinu za injekciju/infuziju
pegaspargaza

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 3750 U pegaspargaze.
Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 750 U pegaspargaze (750 U/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, saharoza i natrijev hidroksid i kloridna kiselina (za prilagodbu pH).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju
1 bočica s 3750 U pegaspargaze.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku ili intramuskularnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Otopinu treba iskoristiti odmah nakon rekonstitucije.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Upozorenje: posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku)

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1070/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Oncaspar 750 U/ml otopina za injekciju/infuziju.
pegaspargaza
Za intravensku ili intramuskularnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA BOČICU**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Oncaspar 750 U/ml prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
pegaspargaza
Za intravensku ili intramuskularnu primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3750 U

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Oncaspar 750 U/ml otopina za injekciju/infuziju pegaspargaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Oncaspar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati Oncaspar
3. Kako se primjenjuje Oncaspar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Oncaspar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Oncaspar i za što se koristi

Oncaspar sadrži pegaspargazu, enzim (asparginaza) koji razgrađuje asparagin, važan gradivni element proteina bez kojeg stanice ne mogu preživjeti. Normalne stanice mogu same proizvesti asparagin, ali neke stanice raka to ne mogu. Oncaspar smanjuje razinu asparagina u krvnim stanicama raka i zaustavlja rast stanica raka.

Oncaspar se primjenjuje za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) u djece od rođenja do 18 godina, i u odraslih. ALL je vrsta raka bijelih krvnih stanica u kojem pojedine nezrele bijele krvne stanice (nazvane limfoblasti) počinju nekontrolirano rasti čime sprječavaju proizvodnju funkcionalnih krvnih stanica. Oncaspar se koristi zajedno s drugim lijekovima.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati Oncaspar

Nemojte primjenjivati Oncaspar:

- ako ste alergični na pegaspargazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste ikada imali upalu gušterače
- ako ste ikada imali teško krvarenje nakon terapije asparaginazom
- ako ste ikada imali ugruške krvi nakon terapije asparaginazom.

Obratite se svom liječniku ako se neki od ovih uvjeta odnose na vas. Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Oncaspar, recite liječniku ako se neko od gore navedenih stanja odnosi na Vaše dijete.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego što primite Oncaspar. Ovaj lijek možda nije pogodan za vas:

- ako ste imali ozbiljne alergijske reakcije na druge oblike asparaginaze, primjerice svrbež, navale crvenila ili oticanje dišnih puteva, jer se mogu pojaviti ozbiljne alergijske reakcije na Oncaspar
- ako bolujete od poremećaja zgrušavanja krvi ili ste imali ozbiljne ugruške krvi
- ako dobijete vrućicu. Ovaj lijek može povećati Vašu sklonost zarazama.
- ako imate slabu jetrenu funkciju ili koristite druge lijekove koji možda štete jetri. Kada se Oncaspar koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka, može doći do oštećenja jetre i središnjeg živčanog sustava.

- ako imate bolove u trbuhu. Tijekom liječenja lijekom Oncaspar može se pojaviti upala gušterače, koja u nekim slučajevima može biti smrtonosna.

Ovaj lijek može uzrokovati fluktuacije faktora zgrušavanja i može povećati rizik od krvarenja i/ili zgrušavanja.

Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Oncaspar, recite liječniku ako se neko od gore navedenih stanja odnosi na Vaše dijete.

Za vrijeme liječenja lijekom Oncaspar

Tijekom primjene lijeka Oncaspar, pazite da se promatra tijekom sat vremena nakon početka liječenja radi mogućih znakova ozbiljnih alergijskih reakcija. Medicinska oprema za liječenje alergijskih reakcija bit će odmah dostupna.

Dodatni testovi praćenja

Razina šećera u krvi i urinu, funkcije jetre i gušterače i ostale pretrage redovito će se provoditi kako bi se pratilo vaše zdravlje tijekom i nakon liječenja jer ovaj lijek može utjecati na vašu krv i ostale organe.

Drugi lijekovi i Oncaspar

Obavijestite svog liječnika ako koristite, nedavno ste koristili ili biste mogli koristiti bilo koje druge lijekove. To je važno jer Oncaspar može povećati nuspojave drugih lijekova svojim učinkom na jetru koja igra važnu ulogu u uklanjanju lijekova iz tijela. Pored toga, jako je važno da liječniku kažete ako koristite i bilo koji od sljedećih lijekova:

- cijepljenje živim cjepivom unutar tri mjeseca nakon dovršetka liječenja leukemije. To će povećati rizik od teških infekcija.
- vinkristin, drugi lijek protiv raka. Ako se koristi istodobno kada i Oncaspar, postoji povećani rizik od nuspojava ili alergijskih reakcija.
- lijekovi koji smanjuju sposobnost zgrušavanja krvi, primjerice antikoagulansi (npr., kumarin/varfarin i heparin), dipiridamol, acetilsalicilna kiselina ili nesteroidni protuupalni lijekovi (kao što su ibuprofen ili naproksen). Ako se koriste istodobno kada i Oncaspar, postoji veći rizik od poremećaja zgrušavanja krvi.
- lijekovi kojima je potrebna dioba stanica za njihov učinak, primjerice, metotreksat (lijek koji se primjenjuje za rak, ali i za liječenje artritisa) može imati smanjeni učinak.
- prednizon, steroidni lijek. Ako se koristi istodobno kada i Oncaspar, pojačavaju se učinci na sposobnost zgrušavanja Vaše krvi.
- citarabin, lijek koji se može primjenjivati u liječenju raka i može utjecati na učinke lijeka Oncaspar.

Oncaspar može također uzrokovati promjene u funkciji jetre koje mogu utjecati na način djelovanja drugih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne biste smjeli primiti Oncaspar ako ste trudni jer njegovo djelovanje tijekom trudnoće nije proučavano. Vaš će liječnik odlučiti treba li Vašu bolest liječiti. Žene koje mogu zatrudnjeti za vrijeme trajanja liječenja moraju upotrebljavati pouzdanu kontracepciju, kao i najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom Oncaspar. Oralna kontracepcija nije učinkovita metoda kontracepcije tijekom liječenja lijekom Oncaspar. Upitajte liječnika za savjet o najboljoj metodi kontracepcije koju možete upotrijebiti. Muškarci također trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječe lijekom Oncaspar ili dok se njihove partnerice liječe lijekom Oncaspar.

Nije poznato izlučuje li se pegaspargaza u majčino mlijeko. Kao mjeru opreza, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Oncaspar i ne bi se smjelo ponovno započeti do prekida liječenja lijekom Oncaspar.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima niti koristiti strojeve kada primjenjujete ovaj lijek jer se zbog njega možete osjećati omamljeno, umorno ili smeteno.

Oncaspar sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Oncaspar

Vaše liječenje lijekom Oncaspar propisao je liječnik s iskustvom u lijekovima koji se koriste za liječenje raka. Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lijeka potrebna i koliko često, na temelju vaše dobi i površine tijela što se izračunava na temelju Vaše visine i težine.

Lijek se daje kao otopina injekcijom u mišić ili, ako je prikladnije, u venu.

Ako primite više lijeka Oncaspar nego što ste trebali

Budući da će lijek primjenjivati liječnik, malo je vjerojatno da ćete primiti više lijeka nego što trebate.

U malo vjerojatnom događaju slučajnog predoziranja, pažljivo će vas nadzirati medicinsko osoblje i odgovarajuće liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Molimo Vas da se **odmah** javite svom liječniku ako se pojave bilo koje od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- upala ili ostali poremećaji gušterače (pankreatitis) koji uzrokuju jaku bol u trbuhu koja se može proširiti na leđa, povraćanje, povećane razine šećera u krvi;
- ozbiljne alergijske reakcije sa simptomima kao što su osip, svrbež, oticanje, koprivnjača, nedostatak zraka, brzi otkucaji srca i pad krvnog tlaka;
- krvni ugrušci;
- vrućica s niskim brojem bijelih krvnih stanica.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- jako krvarenje ili modrice;
- silovito tresenje (napadaji) i gubitak svijesti;
- teška infekcija s vrlo visokom vrućicom;
- problemi s jetrom (npr., promjena boje kože ili urina ili stolice i laboratorijski rezultati povišenih jetrenih enzima ili bilirubina).

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- zatajenje jetre;
- žutica;
- zapriječen protok žuči iz jetre (kolestaza);
- uništenje stanica jetre (nekroza stanica jetre).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška kožna reakcija koja se zove toksična epidermalna nekroliza;
- gubitak funkcije bubrega (npr., promjena u mokrenju, oticanje stopala i gležnjeva);

- moždani udar;
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i biti opasna po život (anafilaktički šok).

Ostale nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- promjene funkcije gušterače;
- gubitak tjelesne težine;
- bol u nogama (koji može biti simptom tromboze), bolovi u prsima ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima, što se naziva plućna embolija);
- gubitak apetita, opća slabost, povraćanje, proljev, mučnina;
- povišena razina šećera u krvi.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica;
- nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini (ascites);
- vrućica i simptomi nalik gripi;
- ranice u ustima;
- bolovi u leđima, zglobovima ili trbuhu;
- visoke razine masnoće i kolesterola u krvi; niske razine kalija u krvi.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije, sindrom koji karakteriziraju glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida koji se povlači nakon nekog vremena.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica i trombocita;
- palpitacije;
- vrućica;
- ciste u gušterači, oticanje žlijezda slinovnica;
- visoke razine ureje u Vašoj krvi; protutijela protiv lijeka Oncaspar; visoka razina amonijaka u krvi; smanjene razine šećera u krvi;
- pospanost, smetenost, blago trzanje prstiju (tremor).

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu za koju smatrate da je povezana s kemoterapijom, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Oncaspar

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja lijeka, otopinu treba odmah primijeniti. Ako neposredna primjena nije moguća, razrijeđena otopina može se čuvati na temperaturi od 2 do 8° C do 48 sati.

Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite da je otopina mutna ili ima vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Oncaspar sadrži

Djelatna tvar je pegaspargaza. Jedan ml otopine sadrži 750 jedinica pegaspargaze. Jedna bočica sa 5 ml otopine sadrži 3750 jedinica pegaspargaze.

Drugi sastojci su: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev klorid, i voda za injekcije (vidjeti dio 2 "Oncaspar sadrži natrij").

Kako Oncaspar izgleda i sadržaj pakiranja

Oncaspar je bistra, bezbojna otopina za injekciju sadržana u staklenoj bočici. Svako pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

Proizvođač

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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 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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Oncaspar u bolesnika, zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se povezalobolesnika i seriju lijeka.

S obzirom na nepredvidljivost nuspojava, Oncaspar smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova protiv raka.

Reakcije preosjetljivosti na Oncaspar, primjerice anafilaksija, mogu se pojaviti tijekom terapije naročito u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge oblike L-asparaginaze. Rutinska mjera

opreza je promatranje bolesnika tijekom sat vremena sa spremnom opremom za oživljavanje i ostalim što je potrebno za liječenje anafilaksije (adrenalin, kisik, intravenski steroidi itd.).

Bolesnike treba informirati o mogućim reakcijama preosjetljivosti na Oncaspar, uključujući trenutnu anafilaksiju. Bolesnici koji primaju Oncaspar imaju povećani rizik od poremećaja zgrušavanja krvi i trombotičkih poremećaja. Bolesnicima treba objasniti da se Oncaspar ne smije primjenjivati istodobno kada i ostali lijekovi povezani s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 2 "Drugi lijekovi i Oncaspar").

Ovaj lijek može uzrokovati nadražaj uslijed doticaja. Otopinom se stoga mora naročito oprezno rukovati i primjenjivati je. Udisanje pare i doticaj s kožom i sluznicama, naročito očiju, mora se izbjegavati; ako lijek dođe u kontakt s očima, kožom ili sluznicom, odmah isperite s puno vode najmanje 15 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Dodatne detaljne informacije mogu se pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Oncaspar 750 U/ml prašak za otopinu za injekciju/infuziju pegaspargaza

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Oncaspar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete primati Oncaspar
3. Kako se primjenjuje Oncaspar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Oncaspar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Oncaspar i za što se koristi

Oncaspar sadrži pegaspargazu, enzim (asparginaza) koji razgrađuje asparagin, važan gradivni element proteina bez kojeg stanice ne mogu preživjeti. Normalne stanice mogu same proizvesti asparagin, ali neke stanice raka to ne mogu. Oncaspar smanjuje razinu asparagina u krvnim stanicama raka i zaustavlja rast stanica raka.

Oncaspar se primjenjuje za liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) u djece od rođenja do 18 godina, i u odraslih. ALL je vrsta raka bijelih krvnih stanica u kojem pojedine nezrele bijele krvne stanice (nazvane limfoblasti) počinju nekontrolirano rasti čime sprječavaju proizvodnju funkcionalnih krvnih stanica. Oncaspar se koristi zajedno s drugim lijekovima.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati Oncaspar

Nemojte primjenjivati Oncaspar:

- ako ste alergični na pegaspargazu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku bolest jetre
- ako ste ikada imali upalu gušterače
- ako ste ikada imali teško krvarenje nakon terapije asparaginazom
- ako ste ikada imali ugruške krvi nakon terapije asparaginazom.

Obratite se svom liječniku ako se neki od ovih uvjeta odnose na vas. Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Oncaspar, recite liječniku ako se neko od gore navedenih stanja odnosi na Vaše dijete.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego što primite Oncaspar. Ovaj lijek možda nije pogodan za vas:

- ako ste imali ozbiljne alergijske reakcije na druge oblike asparaginaze, primjerice svrbež, navale crvenila ili oticanje dišnih puteva, jer se mogu pojaviti ozbiljne alergijske reakcije na Oncaspar
- ako bolujete od poremećaja zgrušavanja krvi ili ste imali ozbiljne ugruške krvi
- ako dobijete vrućicu. Ovaj lijek može povećati Vašu sklonost zarazama.

- ako imate slabu jetrenu funkciju ili koristite druge lijekove koji možda štete jetri. Kada se Oncaspar koristi u kombinaciji s drugim lijekovima protiv raka, može doći do oštećenja jetre i središnjeg živčanog sustava.
- ako imate bolove u trbuhu. Tijekom liječenja lijekom Oncaspar može se pojaviti upala gušterače, koja u nekim slučajevima može biti smrtonosna.

Ovaj lijek može uzrokovati fluktuacije faktora zgrušavanja i može povećati rizik od krvarenja i/ili zgrušavanja.

Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Oncaspar, recite liječniku ako se neko od gore navedenih stanja odnosi na Vaše dijete.

Za vrijeme liječenja lijekom Oncaspar

Tijekom primjene lijeka Oncaspar, pažljivo će vas se promatrati tijekom sat vremena nakon početka liječenja radi mogućih znakova ozbiljnih alergijskih reakcija. Medicinska oprema za liječenje alergijskih reakcija bit će odmah dostupna.

Dodatni testovi praćenja

Razina šećera u krvi i urinu, funkcije jetre i gušterače i ostale pretrage redovito će se provoditi kako bi se pratilo vaše zdravlje tijekom i nakon liječenja jer ovaj lijek može utjecati na vašu krv i ostale organe.

Drugi lijekovi i Oncaspar

Obavijestite svog liječnika ako koristite, nedavno ste koristili ili biste mogli koristiti bilo koje druge lijekove. To je važno jer Oncaspar može povećati nuspojave drugih lijekova svojim učinkom na jetru koja igra važnu ulogu u uklanjanju lijekova iz tijela. Pored toga, jako je važno da liječniku kažete ako koristite i bilo koji od sljedećih lijekova:

- cijepljenje živim cjepivom unutar tri mjeseca nakon dovršetka liječenja leukemije. To će povećati rizik od teških infekcija.
- vinkristin, drugi lijek protiv raka. Ako se koristi istodobno kada i Oncaspar, postoji povećani rizik od nuspojava ili alergijskih reakcija.
- lijekovi koji smanjuju sposobnost zgrušavanja krvi, primjerice antikoagulansi (npr., kumarin/varfarin i heparin), dipiridamol, acetilsalicilatna kiselina ili nesteroidni protuupalni lijekovi (kao što su ibuprofen ili naproksen). Ako se koriste istodobno kada i Oncaspar, postoji veći rizik od poremećaja zgrušavanja krvi.
- lijekovi kojima je potrebna dioba stanica za njihov učinak, primjerice, metotreksat (lijek koji se primjenjuje za rak, ali i za liječenje artritisa) može imati smanjeni učinak.
- prednizon, steroidni lijek. Ako se koristi istodobno kada i Oncaspar, pojačavaju se učinci sposobnost zgrušavanja Vaše krvi.
- citarabin, lijek koji se može primjenjivati u liječenju raka i može utjecati na učinke lijeka Oncaspar.

Oncaspar može također uzrokovati promjene u funkciji jetre koje mogu utjecati na način djelovanja drugih lijekova.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ne biste smjeli primiti Oncaspar ako ste trudni jer njegovo djelovanje tijekom trudnoće nije proučavano. Vaš će liječnik odlučiti treba li Vašu bolest liječiti. Žene koje mogu zatrudnjeti za vrijeme trajanja liječenja moraju upotrebljavati pouzdanu kontracepciju, kao i najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja lijekom Oncaspar. Oralna kontracepcija nije učinkovita metoda kontracepcije tijekom liječenja lijekom Oncaspar. Upitajte liječnika za savjet o najboljoj metodi kontracepcije koju možete upotrijebiti. Muškarci također trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju dok se liječe lijekom Oncaspar ili dok se njihove partnerice liječe lijekom Oncaspar.

Nije poznato izlučuje li se pegaspargaza u majčino mlijeko. Kao mjeru opreza, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Oncaspar i ne bi se smjelo ponovno započeti do prekida liječenja lijekom Oncaspar.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima niti koristiti strojeve kada primjenjujete ovaj lijek jer se zbog njega možete osjećati omamljeno, umorno ili smeteno.

Oncaspar sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Oncaspar

Vaše liječenje lijekom Oncaspar propisao je liječnik s iskustvom u lijekovima koji se koriste za liječenje raka. Vaš će liječnik odlučiti koja je doza lijeka potrebna i koliko često, na temelju vaše dobi i površine tijela što se izračunava na temelju Vaše visine i težine.

Lijek se daje kao otopina injekcijom u mišić ili, ako je prikladnije, u venu.

Ako primite više lijeka Oncaspar nego što ste trebali

Budući da će lijek primjenjivati liječnik, malo je vjerojatno da ćete primiti više lijeka nego što trebate.

U malo vjerojatnom događaju slučajnog predoziranja, pažljivo će vas nadzirati medicinsko osoblje i odgovarajuće liječiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Molimo Vas da se **odmah** javite svom liječniku ako se pojave bilo koje od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- upala ili ostali poremećaji gušterače (pankreatitis) koji uzrokuju jaku bol u trbuhu koja se može proširiti na leđa, povraćanje, povećane razine šećera u krvi;
- ozbiljne alergijske reakcije sa simptomima kao što su osip, svrbež, oticanje, koprivnjača, nedostatak zraka, brzi otkucaji srca i pad krvnog tlaka;
-
- krvni ugrušci;
- vrućica s niskim brojem bijelih krvnih stanica.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- jako krvarenje ili modrice;
- silovito tresenje (napadaji) i gubitak svijesti;
- teška infekcija s vrlo visokom vrućicom;
- problemi s jetrom (npr., promjena boje kože ili urina ili stolice i laboratorijski rezultati povišenih jetrenih enzima ili bilirubina).

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- zatajenje jetre;
- žutica;
- zapriječen protok žuči iz jetre (kolestaza);
- uništenje stanica jetre (nekroza stanica jetre).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- teška kožna reakcija koja se zove toksična epidermalna nekroliza;
- gubitak funkcije bubrega (npr., promjena u mokrenju, oticanje stopala i gležnjeva);
- moždani udar;
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i biti opasna po život (anafilaktički šok).

Ostale nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- promjene funkcije gušterače;
- gubitak tjelesne težine;
- bol u nogama (koji može biti simptom tromboze), bolovi u prsima ili nedostatak zraka (što može biti simptom krvnih ugrušaka u plućima, što se naziva plućna embolija);
- gubitak apetita, opća slabost, povraćanje, proljev, mučnina;
- povišena razina šećera u krvi.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica;
- nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini (ascites);
- vrućica i simptomi nalik gripi;
- ranice u ustima;
- bolovi u leđima, zglobovima ili trbuhu;
- visoke razine masnoće i kolesterola u krvi; niske razine kalija u krvi.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije, sindrom koji karakteriziraju glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida koji se povlači nakon nekog vremena.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica i trombocita;
- palpitacije;
- vrućica;
- ciste u gušterači, oticanje žlijezda slinovnica;
- visoke razine ureje u Vašoj krvi; protutijela protiv lijeka Oncaspar; visoka razina amonijaka u krvi; smanjene razine šećera u krvi;
- pospanost, smetenost, blago trzanje prstiju (tremor).

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu za koju smatrate da je povezana s kemoterapijom, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Oncaspar

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, otopinu treba odmah primijeniti. Ako neposredna primjena nije moguća, razrijeđena otopina može se čuvati na temperaturi od 2 do 8° C do 48 sati.

Nemojte upotrijebiti ovaj lijek ako primijetite daje rekonstituirana otopina mutna ili ima vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Oncaspar sadrži

Djelatna tvar je pegaspargaza. Jedna bočica sadrži 3750 U pegaspargaze.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 750 U pegaspargaze (750 U/ml).

Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, saharoza, natrijev hidroksid (za prilagodbu pH), kloridna kiselina (za prilagodbu pH) (vidjeti dio 2 "Oncaspar sadrži natrij").

Kako Oncaspar izgleda i sadržaj pakiranja

Oncaspar je bijeli do bjelkasti prašak. Nakon rekonstitucije, otopina je bistra, bezbojna bez vidljivih čestica.

Svako pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu s 3750 U pegaspargaze.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

Proizvođač

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Nederland

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

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 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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primjeni lijeka Oncaspar u bolesnika, zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se povezal bolesnika i seriju lijeka.

S obzirom na nepredvidljivost nuspojava, Oncaspar smiju primjenjivati samo zdravstveni radnici s iskustvom u primjeni kemoterapijskih lijekova protiv raka.

Reakcije preosjetljivosti na Oncaspar, primjerice anafilaksija, mogu se pojaviti tijekom terapije naročito u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na druge oblike L-asparaginaze. Rutinska mjera opreza je promatranje bolesnika tijekom sat vremena sa spremnom opremom za oživljavanje i ostalim što je potrebno za liječenje anafilaksije (adrenalin, kisik, intravenski steroidi itd.).

Bolesnike treba informirati o mogućim reakcijama preosjetljivosti na Oncaspar, uključujući trenutnu anafilaksiju. Bolesnici koji primaju Oncaspar imaju povećani rizik od poremećaja zgrušavanja krvi i trombotičkih poremećaja. Bolesnicima treba objasniti da se Oncaspar ne smije primjenjivati istodobno kada i ostali lijekovi povezani s povećanim rizikom od krvarenja (vidjeti dio 2 "Drugi lijekovi i Oncaspar").

Ovaj lijek može uzrokovati nadražaj uslijed doticaja. Praškom se stoga mora naročito oprezno rukovati i primjenjivati ga. Udisanje pare i doticaj s kožom i sluznicama, naročito očiju, mora se izbjegavati; ako lijek dođe u kontakt s očima, kožom ili sluznicom, odmah isperite s puno vode najmanje 15 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za pripremu, čuvanje i zbrinjavanje lijeka Oncaspar

Upute za rukovanje

1. Osoblje treba obučiti o načinu rukovanja i prijenosu lijeka (trudnice treba izuzeti od rada s ovim lijekom).
2. Mora se koristiti aseptička tehnika.
3. Potrebno je slijediti postupke za pravilno rukovanje antineoplasticima.
4. Pri rukovanju lijekom Oncaspar preporučuje se korištenje jednokratnih rukavica i zaštitne odjeće.
5. Sve stavke za primjenu ili čišćenje, uključujući rukavice, trebaju se staviti u vrećice za zbrinjavanje otpada visokog rizika za spaljivanje pri visokim temperaturama.

Rekonstitucija

1. 5,2 ml vode za injekcije injicira se u bočicu pomoću štrcaljke i igle od 21 gauge.
2. Bočicu treba nježno vrtjeti dok se prašak ne rekonstituiru.
3. Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica. Nemojte upotrijebiti ako je rekonstituirana otopina mutna ili ako se stvorio talog. Nemojte protresati.
4. Otopinu treba iskoristiti unutar 24 sata nakon rekonstitucije ako se čuva ispod 25 °C.

Primjena

1. Parenteralne lijekove prije primjene treba pregledati kako ne bi sadržavali strane čestice, smije se koristiti samo bistra, bezbojna otopina bez vidljivih čestica.
2. Lijek treba primijeniti intravenski ili intramuskularno. Otopinu treba primijeniti polako. Za intramuskularnu injekciju volumen ne smije prekoračiti 2 ml u djece i adolescenata te 3 ml u odraslih.
Za intravensku primjenu, rekonstituiranu otopinu treba razrijediti u 100 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili 5%-tne otopine glukoze.
Razrijeđena otopina može se davati tijekom 1 do 2 sata zajedno s infuzijom otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili 5%-tne otopine glukoze koja je već u tijeku. Tijekom primjene lijeka Oncaspar nemojte za infuziju drugih lijekova koristiti istu intravensku liniju. Otopinu treba iskoristiti odmah nakon razrijeđivanja. Ako neposredna primjena nije moguća, razrijeđena otopina može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 48 sati.

Zbrinjavanje

Oncaspar je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Dodatne detaljne informacije mogu se pronaći u sažetku opisa svojstava lijeka.

PRILOG IV.
ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za pegaspargazu (lijek odobren centraliziranim postupkom), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o anafilaktičkom šoku iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijh prijava, PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže pegaspargazu (lijek odobren centraliziranim postupkom) treba izmijeniti kako bi se anafilaktički šok uključio u popis nuspojava. Povrh toga, PRAC je preporučio da se u istoj proceduri unutar klasifikacije organskih sustava nuspojavu "toksična epidermalna nekroliza" reklasificira iz poremećaja imunološkog sustava u poremećaje kože i potkožnog tkiva.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za pegaspargazu (lijek odobren centraliziranim postupkom) CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) pegaspargazu (lijek odobren centraliziranim postupkom) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.