

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Oncaspar 750 E/ml por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

3750 egység (E)** pegaszpargázt tartalmaz injekciós üvegenként*.
Feloldás után 750 egység pegaszpargázt tartalmaz 1 ml oldat (750 E/ml).

* A hatóanyag egy *Escherichia coliból* származó L-aszparagináz kovalens konjugátuma mono-metoxi-polietilén-glikollal.

** Egy egység definíciója: az az enzimmenyiség, amely 1 perc alatt 1 µmol ammónia felszabadításához szükséges pH 7,3 és 37 °C körülmények között.

Ennek a gyógyszernek a hatáserősségét nem szabad összehasonlítani az ugyanezen gyógyszerosztályba tartozó másfajta pegilált vagy nem pegilált fehérjék hatáserősségével. További információkért lásd 5.1 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz
Fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Oncaspar antineoplasztikus kombinált terápia részeként javallott akut lymphoblastos leukaemia (ALL) kezelésére gyermekgyógyászati betegek (születéstől 18 éves korig) és felnőtt betegek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Oncaspar-t antineoplasztikus készítmények alkalmazásában jártas orvosnak kell felírnia és beadnia, illetve ilyen készítmények beadásában jártas egészségügyi szakszemélyzet adhatja csak be. Kizárólag kórházban adható be, ahol az újraélesztéshez megfelelő felszerelés áll rendelkezésre. A betegeket a kezelés ideje alatt szorosan monitorozni kell és figyelni kell az esetleges mellékhatások kialakulására (lásd 4.4 pont).

Adagolás

Az Oncaspar-t általában kombinált kemoterápiás protokoll részeként adják be más antineoplasztikus szerekkel együtt (lásd még 4.5 pont).

Ajánlott premedikáció

Az infundálás és a túlérzékenységi reakciók kockázatának és súlyosságának csökkentése érdekében az Oncaspar beadásának megkezdése előtt 30-60 perccel ajánlott premedikációt végezni paracetamollal, H1-receptor-blokkolóval (pl. difenhidramin) vagy H2-receptor-blokkolóval (pl. famotidin) (lásd 4.4 pont).

Gyermek- és serdülőkorú betegek, valamint legfeljebb 21 éves felnőttek

A javasolt adag a legalább 0,6 m² testfelületű (BSA) és legfeljebb 21 éves betegek esetében: 2500 E pegaszpargáz/m² (ami 3,3 ml/m² testfelület Oncaspar-adagnak felel meg), 14 naponta.

A 0,6 m²-nél kisebb testfelületű gyermekek számára előírt adag: 82,5 E pegaszpargáz/ttkg (ami 0,1 ml/ttkg Oncaspar-adagnak felel meg), 14 naponta.

21 évesnél idősebb felnőttek

Hacsak az orvos másképp nem rendel, a 21 évesnél idősebb felnőttek számára javasolt adag: 2000 E pegaszpargáz (ami 2,67 ml Oncaspar-nak felel meg)/m² testfelület, 14 naponta.

A kezelést a pegaszpargáz következő beadása előtt mért szérumban aszparagináz aktivitás legalacsonyabb szintje alapján lehet monitorozni. Ha az aszparagináz-aktivitás értékei nem érik el a célszinteket, fontolóra kell venni egy másik aszparagináz-készítményre való áttérést (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Mivel a pegaszpargáz nagy molekulatömegű fehérje, renálisan nem választódik ki, ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

Idősek

65 évesnél idősebb betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Az alkalmazás módja

Az Oncaspar intramuscularis (im.) injekcióban vagy intravénás (iv.) infúzióban adható be.

Kisebbségi adagok esetén előnyösebb az intramuscularis beadás. Ha az Oncaspar-t intramuscularis injekcióként adják be, az egy injekciós helyre beadott térfogatnak gyermekek és serdülők esetében nem szabad meghaladnia a 2 ml-t, illetve felnőttek esetében a 3 ml-t. Ha ennél nagyobb mennyiségű injekció beadása szükséges, akkor az adagot meg kell osztani és több külön helyre kell injektálni.

Az Oncaspar intravénás infundálása általában 1–2 órás időtartam alatt történik, 100 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióban vagy 5%-os glükózoldatban.

A hígított oldat beadható egy már folyamatban lévő, 9 mg/ml koncentrációjú nátrium-klorid oldatos vagy 5%-os glükózoldatos infúzióban. Az Oncaspar beadása közben ne adjon be más gyógyszert ugyanazon infúziós szereléken keresztül.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodás (bilirubin > a normálérték felső határának [ULN] 3-szorosa; transzaminázok > a normálérték felső határának 10-szerese).

Korábbi L-aszparagináz kezeléskor kialakult súlyos thrombosis a kórtörténetben.

Pancreatitis a kórtörténetben, beleértve korábbi L-aszparagináz kezeléskor kialakult pancreatitist (lásd 4.4 pont).

Korábbi L-aszparagináz kezeléskor kialakult súlyos vérzéses esemény a kórtörténetben (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a beadott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni (a beteg orvosi dokumentációjában).

Aszparagináz-antitestek

Az aszparagináz-ellenes antitestek alacsony aszparagináz aktivitási szinteket okozhatnak az antitestek semlegesítő hatása következtében. Ilyen esetben fontolóra kell venni egy másik aszparagináz-készítményre való áttérést.

A szérum- vagy plazma-aszparagináz-aktivitás mérésével ki lehet zárni az aszparagináz-aktivitás gyorsuló ütemű csökkenését.

Túlérzékenység

A kezelés során a pegaszpargázzal szembeni túlérzékenységi reakciók – beleértve az életveszélyes anaphylaxiát – léphetnek fel, beleértve azon betegeket is, akiknél ismert az *E. coli* aszparaginázból készült készítményekkel szembeni túlérzékenység. További túlérzékenységi reakcióként előfordulhat angiooedema, ajakduzzanat, szemduzzanat, erythema, csökkent vérnyomás, bronchospasmus, nehézlégzés, viszketés és kiütések (lásd 4.3 és 4.8 pont).

30-60 perccel az Oncaspar alkalmazása előtt végezzen premedikációt (lásd 4.2 pont).

Rutin óvintézkedésként a beteget a beadás után egy órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani, miközben rendelkezésre állnak az újraélesztéshez, illetve az anaphylaxia kezeléséhez szükséges megfelelő berendezések és eszközök (adrenalin, oxigén, intravénás szteroidok stb.). Az Oncaspar-kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél súlyos túlérzékenységi reakciók lépnek fel (lásd 4.3 és 4.8 pont). A tünetek súlyosságától függően antihisztaminok, kortikoszteroidok és vazopresszorok beadása lehet javallott ellenintézkedésként.

Pancreatikus hatások

Az Oncaspar-ral kezelt betegeknél beszámoltak pancreatitis, ideértve halálos kimenetelű haemorrhagiás vagy necrotizáló pancreatitis előfordulásáról (lásd 4.8 pont).

A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitis jeleiről és tüneteiről, amely kezelés nélkül akár halálos kimenetelű is lehet.

Pancreatitis gyanúja esetén az Oncaspar-kezelést félbe kell szakítani, pancreatitis igazolódása esetén pedig az Oncaspar adását nem szabad újból megkezdeni.

A pancreas gyulladás korai jeleinek felismerése érdekében gyakran kell mérni a szérum amiláz-és/vagy lipázszintjét. Mivel az Oncaspar prednizonnal együtt alkalmazva csökkent glükóztoleranciát válthat ki, a glükóz vérben mért szintjét monitorozni kell.

Coagulopathia

A pegaszpargázzal kezelt betegeknél súlyos thromboticus események léphetnek fel, beleértve a sinus sagittalis thrombosis is (lásd 4.8 pont). Az Oncaspar-kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél thromboticus események lépnek fel.

A pegaszpargázzal kezelt betegeknél megnőhet a prothrombin idő (PT), megnőhet a parciális tromboplasztinidő (PTT) és hypofibrinogenaemia léphet fel. A véralvadási paramétereket ellenőrizni kell a kiinduláskor, majd rendszeres időközönként a kezelés közben és után is, különösen abban az esetben, ha egyidejűleg más antikoaguláns hatású gyógyszert – például acetilsalicilsavat vagy nem szteroid gyulladáscsökkentőt – is kap a beteg (lásd 4.5 pont), vagy ha egyidejű kemoterápiás kezelés keretében metotrexátot, daunorubicint vagy kortikoszteroidokat kap.

Jelentős fibrinogéncsökkenés vagy antithrombin-III (ATIII) hiány esetén megfontolandó a megfelelő pótlókezelés.

Osteonecrosis

Gyermekekben és serdülőkben, lányoknál magasabb incidenciával, azt figyelték meg, hogy glükokortikoidok jelenlétében a fokozott alvadékonyság szövődményeként osteonecrosis (avascularis necrosis) alakulhat ki (lásd 4.5 és 4.8). Ezért gyermekeknél és serdülőknél ajánlott szorosan

monitorozni az osteonecrosis bármilyen tünetének, jelének megjelenését. A kezelőorvosnak az ALL kezelésére vonatkozó útmutatók és a kiegészítő kezelésre vonatkozó alapelvek figyelembevételével, az egyedi előny/kockázat-arány értékelése alapján kell döntenie az egyes betegek kezelési tervéről.

Hepatikus hatások

Az Oncaspar más hepatotoxikus készítményekkel végzett kombinált terápiája súlyos májtoxicitást okozhat.

Óvatosan kell eljárni, ha az Oncaspar-t hepatotoxikus készítményekkel együtt alkalmazzák, különösen abban az esetben, ha a beteg már eleve májkárosodásban szenved. A betegek májfunkciós paramétereinek változásait monitorozni kell.

Fokozott lehet a hepatotoxicitás kockázata Philadelphia kromoszóma pozitív betegekben, akik kezelése során kombináltan alkalmaznak tirozin-kináz-inhibitorokat (pl. imatinib) és L-aszparagináz terápiát. Ezt figyelembe kell venni, ha ilyen betegeknél merül fel az Oncaspar alkalmazása.

A hyperbilirubinaemia kockázata miatt ajánlatos a beteg bilirubin szintjének monitorozása kiinduláskor és minden adag beadása előtt is.

Központi idegrendszeri hatások

Az Oncaspar-ral végzett kombinált terápia központi idegrendszeri toxicitást okozhat. Egyes esetekben encephalopathia (beleértve a reverzibilis posterior leukoencephalopathia syndromát) kialakulását figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Az Oncaspar központi idegrendszeri panaszokat és tüneteket válthat ki, amelyek somnolentia, zavartság és görcsrohamok formájában jelentkezhetnek. A betegeknél gondosan monitorozni kell az említett tünetek esetleges jelentkezését, különösen ha az Oncaspar-t neurotoxikus szerekkel együtt alkalmazzák (például vinkrisztin és metotrexát, lásd 4.5 pont),

Csontvelő-elégtelenség

A pegaszpargáz közvetlenül vagy közvetve (más szerek, például a metotrexát vagy a 6-merkaptopurin csontvelő működésére való hatásait módosítva) csontvelő-elégtelenséget okozhat. Ezért az Oncaspar alkalmazása növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát.

Gyakran jelentős a keringésben lévő lymphoblastok számának csökkenése, továbbá gyakran észlelhető normális vagy túl alacsony leukocytaszám a kezelés megkezdése utáni első napokban. Ehhez a szérum húgysavszintjének jelentős emelkedése társulhat. Húgysav nephropathia alakulhat ki. A terápiás hatás monitorozásához a perifériás vérképnek és a beteg csontvelőjének a szoros monitorozása szükséges.

Hyperammonaemia

Az aszparagináz hatására az aszparagin és a glutamin gyors ütemben aszparaginsavvá és glutaminsavvá alakul, miközben mindkét reakcióban melléktermékként ammónia képződik (lásd 5.1 pont). Ezért az aszparagináz intravénás alkalmazása a kezelés megkezdése után a szérum ammóniaszintjének hirtelen megemelkedését válthatja ki.

A hyperammonaemia tünetei gyakran csak átmenetileg jelentkeznek, például hányinger, hányás, fejfájás, szédülés és kiütések formájában. Súlyos esetekben májkárosodással kísért vagy anélküli, életveszélyes vagy fatális kimenetelű encephalopathia alakulhat ki, főként idősebb felnőtteknél. Ha hyperammonaemiára utaló tünetek jelentkeznek, a beteg ammóniaszintjét szorosan monitorozni kell.

Fogamzásgátlás

Hatékony nem orális fogamzásgátló módszert kell alkalmazni az Oncaspar-kezelés alatt és a kezelés vége után még legalább 6 hónapig. Mivel az orális fogamzásgátlók és a pegaszpargáz közötti közvetett kölcsönhatás nem zárható ki, az orális fogamzásgátlók használata nem tekinthető elfogadható fogamzásgátlási módszernek (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Nátriumtartalom

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, tehát gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pegaszpargáz által okozott szérumfehérje-csökkenés növelheti a fehérjékhez kötődő más gyógyszerek toxicitását.

Továbbá a fehérjeszintézis és sejtosztódás gátlásával a pegaszpargáz megzavarhatja más olyan szerek (pl. a metotrexát) hatásmechanizmusát, amelyek hatásához sejtosztódás szükséges.

A metotrexát és a citarabin az Oncaspar-ral többféle kölcsönhatásba léphet: ha ezeket a szereket az Oncaspar előtt adják be, az szinergikusan fokozhatja a pegaszpargáz hatását. Ha azonban ezeket a szereket az Oncaspar után adják be, az antagonisztikusan csökkentheti a pegaszpargáz hatását.

A pegaszpargáz hatással lehet más gyógyszerek metabolizmusára és clearance-ére, mivel hatással van a fehérjeszintézisre és a májfunkciókra, más kemoterápiás készítményekkel együtt alkalmazva pedig interakció jöhet létre a CYP enzimekkel.

Az Oncaspar alkalmazása az alvadási faktorok fluktuációját okozhatja. Ez fokozhatja a vérzési és/vagy a thrombosis hajlamot. Ezért óvatosan kell eljárni, ha antikoagulánsokat – pl. kumarint, heparint, dipiridamolt, acetilszalicilsavat vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket – adnak az Oncaspar-ral egyidejűleg, vagy ha a beteg egyidejű kemoterápiás kezelés keretében metotrexátot, daunorubicint vagy kortikoszteroidokat kap.

Ha glükokortikoidokat (pl. prednizont) és pegaszpargázt egyidejűleg adnak, a koagulációs paraméterek (pl. fibrinogén-csökkenés és antithrombin-III-hiány, ATIII) változása kifejezettebb lehet.

A pegaszpargáz gyermekeben és serdülőkben, lányoknál gyakoribb előfordulással, növelheti a glükokortikoidok által kiváltott osteonecrosis előfordulásának kockázatát, amikor a két kezelést egyidejűleg alkalmazzák, aminek a hátterében a megnövekedett dexametazon-expozíció állhat (lásd 4.4 és 4.8).

Ha közvetlenül az Oncaspar előtt vagy azzal egyidejűleg vinkrisztint is kap a beteg, az fokozhatja a pegaszpargáz toxicitását. Ha Oncaspar-t adnak be vinkrisztin előtt, az fokozhatja a vinkrisztin neurotoxicitását. Ezért a toxicitás minimalizálása érdekében a vinkrisztint legalább 12 órával az Oncaspar beadása előtt kell beadni.

Nem zárható ki közvetett kölcsönhatás a pegaszpargáz és az orális fogamzásgátlók között a pegaszpargáz hepatotoxicitása miatt, ami ronthatja az orális fogamzásgátlók hepatikus clearance-ét. Ezért az Oncaspar és orális fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása nem javasolt. Fogamzóképes korban lévő nők esetén az orális fogamzásgátló helyett más fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az Oncaspar-kezeléssel egyidejűleg végzett, élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltás növelheti a súlyos fertőzések kockázatát, ami a pegaszpargáz immunoszuppresszív hatásának, az alapbetegség jelenlétének és a kombinált kemoterápiának tulajdonítható (lásd 4.4 pont). A leukaemia elleni teljes kezelés befejezése után legalább 3 hónapnak el kell telnie, mielőtt élő kórokozót tartalmazó vakcinát adnak be a betegnek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A férfiaknak és a nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni az Oncaspar-kezelés alatt és a kezelés vége után még legalább 6 hónapig. Mivel az orális fogamzásgátlók és a pegaszpargáz közötti közvetett kölcsönhatás nem zárható ki, ebben a klinikai helyzetben az orális fogamzásgátlók

használata nem tekinthető kellően biztonságosnak. Fogamzóképes korban lévő nők esetén az orális fogamzásgátlás helyett más fogamzásgátlási módszert kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Terhesség

Az L-aszparagináz terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott információ áll rendelkezésre, az Oncaspar terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében pedig nem áll rendelkezésre információ. Nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket a pegaszpargázzal, de L-aszparaginázzal végzett állatkísérletek során teratogenitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ezért, továbbá a farmakológiai tulajdonságai miatt az Oncaspar alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a pegaszpargázzal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pegaszpargáz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A pegaszpargáz farmakológiai tulajdonságai miatt az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Elővigyázatosságból az Oncaspar alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni, és az Oncaspar-kezelés befejezése utánig nem szabad újrakezdeni.

Termékenység

Nem végeztek vizsgálatot a pegaszpargáz termékenységre esetlegesen kifejtett hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Oncaspar nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A következő mellékhatásokat figyelték meg Oncaspar-ral és más kemoterápiás készítményekkel kezelt betegeknél: somnolentia, zavartság, szédülés, syncope, görcsroham. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépet az Oncaspar kezelés ideje alatt, ha ilyen vagy egyéb olyan mellékhatást tapasztalnak, amely ronthatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeiket (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a szakaszban ismertetett mellékhatások klinikai vizsgálatokból származó adatokon és az Oncaspar forgalomba hozatala utáni tapasztalatokon alapulnak, ALL-betegeket figyelembe véve. A biztonságossági profil nyílt, multicentrikus, randomizált, prospektív vizsgálatokon alapul, amelyek során az Oncaspar-t intravénásan, 2500 E/m² adagban, összehasonlító kezelésként alkalmazták (DFCI 11–001 és AALL07P4 vizsgálatok). A biztonságossági profil meghatározásakor ezen kívül intramuscularis kezelési módokat alkalmazó Oncaspar-vizsgálatokat (CCG–1962 és CCG–1991 vizsgálatok) is figyelembe vettek (lásd 5.1 pont).

Az Oncaspar nagyon gyakori mellékhatásai (legalább két vizsgálat alapján >10%-os gyakoriság felett): emelkedett glutamát-piruvát transzamináz (GPT), emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT), emelkedett bilirubin vérszint, megnyúlt aktivált parciális tromboplastinidő, hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia és lázas neutropenia.

Az Oncaspar nagyon gyakori, súlyos mellékhatásai (3. vagy 4. fokozat) a DFCI 11–001 és AALL07P4 vizsgálatok alapján >5%-os gyakoriság felett: emelkedett GPT, emelkedett GOT, emelkedett bilirubin vérszint, lázas neutropenia, hyperglykaemia, emelkedett lipázszint és pancreatitis.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat és gyakoriságukat az 1. táblázat tartalmazza. Az előfordulási gyakoriságokat a következő konvenció alapján határozzák meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az Oncaspar-terápiával kapcsolatban jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori: fertőzések, sepsis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: lázas neutropenia Gyakori: anaemia, coagulopathia Nem ismert: csontvelő elégtelenség
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: túlérzékenység, urticaria, anaphylaxiás reakció Nem ismert: anafilaxiás sokk.
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: csökkent étvágy, hyperglykaemia Gyakori: hyperlipidaemia, hypercholesterinaemia Nem ismert: diabeteses ketoacidosis, hypoglykaemia
Pszichiátriai kórképek	Nem ismert: zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: görcsroham, peripheriás motoros neuropathia, syncope Ritka: posterior reverzibilis leukoencephalopathia syndroma Nem ismert: somnolentia, tremor*
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: embólia** Gyakori: thrombosis*** Nem ismert: cerebralis insultus, haemorrhagia, sinus sagittalis superior thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tüneteik	Gyakori: hypoxia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: pancreatitis, hasmenés, hasi fájdalom, hányinger Gyakori: hányás, stomatitis, ascites Ritka: necrotizáló pancreatitis, pancreatitis haemorrhagica Nem ismert: pancreas pseudocysta, parotitis*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori: hepatotoxicitás, zsírmáj Ritka: májnecrosis, sárgaság, cholestasis, májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tüneteik	Nagyon gyakori: kiütés Nem ismert: toxikus epidermalis necrolysis*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tüneteik	Gyakori: végtagfájdalom Nem ismert: osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.5)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem ismert: acut veseelégtelenség*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem ismert: láz
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori: csökkent testtömeg, hypoalbuminaemia, emelkedett GPT, emelkedett GOT, hypertriglyceridaemia, csökkent fibrinogén vérszint, emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint, megnyúlt aktivált parciális tromboplasztinidő, emelkedett bilirubin vérszint Gyakori: megnyúlt protrombinidő, emelkedett INR (international normalised ratio), hypokalaemia, emelkedett koleszterinszint a vérben, emelkedett hypofibrinogenaemia, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint Nem ismert: emelkedett karbamid vérszint, anti-pegaszpargáz antitestek, csökkent neutrofilszám, csökkent thrombocytaszám, hyperammonaemia

- * Az osztályba tartozó más aszparaginázok kapcsán megfigyelt mellékhatások
- ** A DFCI 11–001 vizsgálat során pulmonalis embolisatiót, vénás thrombosis, végtagi vénás thrombosis és thrombophlebitist figyeltek meg.
- *** Jelmagyarázat: központi idegrendszeri thrombosis

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg aszparagináz-terápia kapcsán. Habár ezeket nem hozták összefüggésbe konkrétan a pegaszpargáz alkalmazásával, Oncaspar alkalmazása esetén is felléphetnek:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Az Oncaspar enyhe vagy közepesen súlyos myelosuppressiót okozhat, és mindhárom vérséjtvonal érintett lehet.

Az összes súlyos vérzésnek és thrombosisnak körülbelül a fele az agyi ereket érinti, és stroke-hoz, görcsrohamhoz, fejfájáshoz és tudatvesztéshez vezethet.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Az Oncaspar központi idegrendszeri dysfunctiókat okozhat, ami convulsiók, ritkábban zavart állapot és somnolentia (enyhén tudatsökkenés) formájában jelentkezhet.

Ritka esetekben reverzibilis posterior leukoencephalopathia syndroma (RPLS) léphet fel.

Nagyon ritka esetekben enyhe tremort észleltek az ujjakban.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A betegeknek körülbelül a felénél kialakulnak enyhe vagy közepesen súlyos emésztőrendszeri reakciók, mint például étvágycsökkenés, hányinger, hányás, hasi görcsök, hasmenés és fogyás. Gyakran előfordulhat acut pancreatitis. Elszórt esetekben beszámoltak pseudocysták képződéséről (akár négy hónappal az utolsó kezelés után).

Ritkán előfordul necrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitis. L-aszparagináz-kezeléssel kapcsolatban leírtak egy pancreatitises esetet, amellyel egyidejűleg acut parotitis is fellépett. Egyedi esetekben beszámoltak fatális kimenetelű haemorrhagiás vagy necrotizáló pancreatitistről.

A szérum amiláz szintje emelkedhet az Oncaspar-terápia alatt, illetve a terápia befejezése után is.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

L-aszparaginázt tartalmazó kezeléseket alatt ritka esetben acut veseelégtelenség alakulhat ki.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Allergiás reakciók alakulhatnak ki a bőrön. L-aszparaginázzal kapcsolatban leírtak egy toxikus epidermalis necrolysis (Lyell-syndroma) esetet.

Endokrin betegségek és tünetek

Gyakran megfigyelik a pancreas endokrin funkció módosulását, ami főként rendellenes glükóz-anyagsere formájában jelentkezik. Leírtak diabeteses ketoacidosis és hyperosmolaris hyperglykaemiát is; ezek inzulin adásakor általában jól reagáltak.

Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek

A szérum lipidszintek módosulását észlelték, és a szérum lipidértékek változása nagyon gyakori, a legtöbb esetben klinikai tünetek nélkül.

Az adagtól függetlenül rendszeresen emelkedhet a szérum karbamid, és szinte mindig a pre-renális anyagszere egyensúlyának felborulását jelzi.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Az injekció után láz léphet fel, ami általában spontán megszűnik.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A pegaszpargáz elleni specifikus antitesteket észleltek, ezekhez nem gyakran túlérzékenységi reakciók társultak. Feljegyeztek olyan semlegesítő antitesteket is, amelyek csökkentették a klinikai hatásosságot.

A kezelés során Oncasparral szembeni túlérzékenységi reakciók – beleértve az életveszélyes anaphylaxiát, angiooedemát, ajakduzzanatot, szemduzzanatot, erythemát, csökkent vérnyomást, bronchospasmust, nehézlégzést, viszketést és kiütéseket – léphetnek fel (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A májparaméterek megváltozása gyakori. Az adagtól függetlenül gyakran megfigyelik a szérumbilirubin emelkedését.

Nagyon gyakran zsírmáj észlelhető. Ritka esetekben beszámoltak cholestasisről, icterusról, májsejt-necrosisról és fatális kimenetelű májelégtelenségről.

A károsodott fehérjeszintézis a szérumbilirubin csökkenéséhez vezethet. A kezelés alatt a betegek többségében az adagtól függetlenül csökken a szérumbilirubin szintje.

Az Oncaspar mellékhatásai hasonlóak a natív, nem pegilált L-aszparagináz (pl. a natív *E. coli* aszparagináz) mellékhatásaihoz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Egyes esetekben az Oncaspar véletlen túladagolásáról számoltak be. A túladagolás után a májenzimek szintjének emelkedését, bőrkiütést és hyperbilirubinaemiát figyeltek meg. A túladagolásnak nincs specifikus farmakológiai kezelése. Túladagolás esetén a betegnek gondosan monitorozni kell a mellékhatások okozta panaszokat és tüneteket, és megfelelő tüneti, illetve szupportív kezelést kell nyújtani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek és immunmodulátorok, egyéb daganatellenes szerek, ATC-kód: L01XX24

Hatásmechanizmus

Az L-aszparagináz hatásmechanizmusa az L-aszparagin aminosav enzimatis hasítása aszparaginsavvá és ammóniává. Az L-aszparagin deplációja a vérben a fehérjeszintézis, a DNS-szintézis és az RNS-szintézis gátlását eredményezi, különösen a leukaemiás blastokban, amelyek nem képesek szintetizálni az L-aszparagint, így apoptosison mennek keresztül.

Ezzel szemben a normál sejtek képesek L-aszparagint szintetizálni, és ezért kevésbé hat rájuk az L-aszparagin gyors deplációja az L-aszparagináz enzimmel való kezelés során. A PEGiláció nem változtatja meg az L-aszparagináz enzimatis tulajdonságait, de befolyásolja az enzim farmakokinetikáját és immunogenitását.

Farmakodinámiás hatások

Az L-aszparagináz anti-leukaemiás hatása a fenntartott L-aszparagin-deplécióhoz kapcsolódik a vérben és a cerebrospinalis folyadékban (CSF). Az Oncaspar farmakodinámiás (PD) hatását im- (CCG–1962) és iv- (AALL07P4) beadás után mérték fel.

A CCG–1962 vizsgálatban az Oncaspar PD-hatását az aszparaginszint többszöri mérésével határozták meg a szérumban (n=57) és a CSF-ben (n=50), olyan újonnan diagnosztizált, normál kockázatú gyermekgyógyászati betegek esetében, akik három Oncaspar-adagot (2500 egység/m² testfelület) kaptak intramuscularisan: egy adagot az indukciós fázisban és kettőt a késleltetett intenzifikálási kezelési fázisban. Az első indukciós adag beadása utáni 4. npra nyilvánvalóvá vált az aszparagin szérumkoncentrációjának csökkenése, a mélypontot pedig az első adag beadása utáni 10. napon érte el. Az aszparagin szérumkoncentrációja nagyjából 3 hétig 1 µM körüli maradt. Az aszparagin-koncentráció <3 µM alá esett, amikor az aszparagináz aktivitása >0,1 E/ml fölé emelkedett. A CSF aszparagin-koncentráció a kezelés előtti 2,3 µM-ról az indukciós fázis 7. napjára 1,1 µM-ra, a 28. npra pedig 0,6 µM-ra esett (lásd Klinikai hatásosság és biztonságosság).

Az AALL07P4 nevű vizsgálatban az Oncaspar PD hatását 47 értékelhető, magas kockázatú, prekursor B-sejtes ALL-betegnél vizsgálták, akik Oncaspar-t kaptak intravénásan 2500 E/m² testfelület adagban az indukciós és a konszolidálási fázisban. A plazma L-aszparagin-koncentrációja az Oncaspar indukciós és első konszolidálási adagjának beadása után 24 órán belül a kvantifikációs mérés határ alá csökkent, és az alacsony szint nagyjából két hétig kitartott. Az indukciós adag beadása utáni 4. npra a CSF aszparagin-koncentrációja lecsökkent, és a beadás utáni 18. napig gyakorlatilag mérhetetlen szinten maradt.

A két vizsgálat eredményei alapján az Oncaspar 2500 E/m² testfelület adagban, intramuscularisan (CCG-1962) és intravénásan (AALL07P4) beadva a beadást követően két hétig alkalmas az L-aszparagin depléciójának fenntartására.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az Oncaspar hatásosságát és biztonságosságát három klinikai vizsgálat alapján értékelték, melyek során az Oncaspar oldatos injekciót/infúziót ALL elsővonalbeli kezelésekként alkalmazták: a CCG–1962 vizsgálatban standard kockázatú ALL-betegek, az AALL07P4 vizsgálatban magas kockázatú ALL-betegek, a DFCI 11–001 vizsgálatban pedig standard és magas kockázatú ALL-betegek vettek részt.

Az Oncaspar hatásosságát az ALL kezelésében olyan betegek esetében, akik relapszáló/refrakter betegségben szenvedtek, és akiknél korábban natív *E. coli* L-aszparaginázra klinikai allergiás reakció lépett fel, hat nyílt vizsgálatból, 94 beteg összesített adatai alapján határozták meg (a vizsgálatok számai: ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 és ASP-001C/003C).

Első vonalbeli kezelés (natív *E. coli* L-aszparaginázzal szemben nem túlérzékeny ALL-betegek)

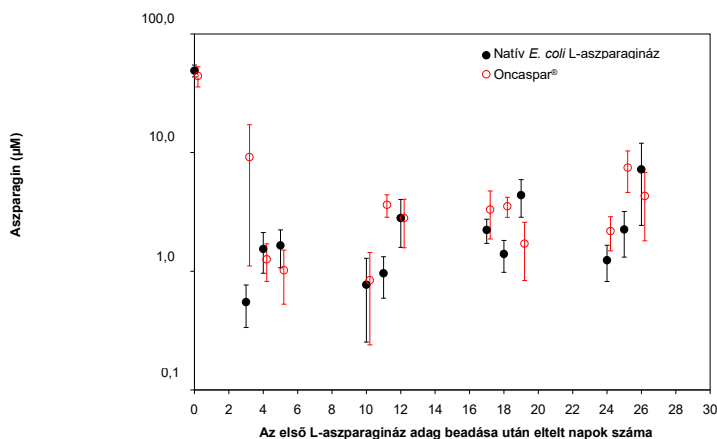
Az Oncaspar biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban értékelték (CCG–1962 vizsgálat). Ebben a vizsgálatban 118, 1–9 éves, normál kockázatú, korábban nem kezelt gyermekgyógyászati ALL-beteget 1:1 arányban randomizáltak Oncaspar vagy natív *E. coli* L-aszparagináz kezelésre a kombinált terápia részeként. Az Oncaspar-t intramuscularisan adták be 2500 egység/m² testfelület adagban a 4 hetes indukciós fázis 3. napján, és mindkét 8 hetes késleltetett intenzifikálási fázis 3. napján. A natív *E. coli* L-aszparaginázt intramuscularisan adták be 6000 egység/m² testfelület adagban hetente háromszor, összesen 9 adagot az indukciós fázisban és összesen 6 adagot minden egyes késleltetett intenzifikálási fázisban.

A hatásosság elsődleges meghatározása az Oncaspar és a natív *E. coli* L-aszparagináz karokban a hasonló aszparagin-depléción (mérték és időtartam) alapul. A protokollban előírt cél olyan mértékű aszparagin-depléció volt, hogy a szérumkoncentrációja ≤1 µM értékre csökkenjen. Az ilyen szintű depléciót elérő betegek hányada mindkét vizsgálati karon hasonló volt a kezelés mindhárom fázisában, a protokollban előírt időpontokban.

A kezelés minden fázisában az aszparagin szérumkoncentrációja csökkent, mégpedig a kezelési fázisban az első aszparagináz adag beadásától számítva 4 napon belül, és alacsony maradt körülbelül

3 hétig, mind az Oncaspar, mind a natív *E. coli* L-aszparagináz karon. Az 1. ábrán láthatók az indukciós fázis alatt mért aszparagin szérumkoncentrációk. A szérum aszparagin-depléciójának mintái a 2 késleltetett intenzifikálási fázisban hasonlóak az indukciós fázis depléciós mintájához.

1. ábra: A szérum-aszparagin átlagértékei (± standard hiba) a CCG–1962 vizsgálat indukciós fázisában



Megjegyzés: Az Oncaspar-t (2500 egység/m² testfelület adagban intramuscularisan) a 4 hetes indukciós fázis 3. napján adták be. A natív *E. coli* L-aszparaginázt (6000 egység/m² testfelület adagban intramuscularisan) hetente 3-szor adták be, az indukció során összesen 9 adagot.

A CSF-beli aszparagin-koncentrációt 50 betegnél határozták meg az indukciós fázisban. A CSF-aszparagin a kezelés előtti átlagos 3,1 µM értékről 1,7 µM értékre csökkent az Oncaspar beadását követő 4. (± 1) napra, és 1,5 µM értékre csökkent a 25. (± 1) napra. Ezek az eredmények hasonlóak voltak a natív *E. coli* L-aszparagináz kezelési karon mért értékekhez.

Az Oncaspar és a natív *E. coli* L-aszparagináz kezelési karok eseménymentes túlélését (EFS, Event-Free Survival) a 2. táblázat foglalja össze. A CCG–1962 vizsgálat nem értékelte ki az EFS-ráták különbségeit.

2. táblázat: Eseménymentes túlélési ráta 3, 5 és 7 évnél (CCG–1962 vizsgálat)

	Oncaspar	natív <i>E. coli</i> L-aszparagináz
3 éves EFS-ráta, % (95%-os CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5 éves EFS-ráta, % (95%-os CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7 éves EFS-ráta, % (95%-os CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

A CCG–1962 vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a fertőzések voltak, köztük két életveszélyes fertőzés (mindkét kezelési karon 1 beteg). Általában a 3. és 4. fokú mellékhatások incidenciája és típusa hasonló volt a két kezelési csoportban. Az Oncaspar-kezelési karon két betegnél lépett fel allergiás reakció az első késleltetett intenzifikálási fázisban (1. fokú allergiás reakció és 3. fokú csalánkiütés).

Egy pilot vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált, 1 – <31 éves, magas kockázatú, prekursor B-sejtes ALL-betegek körében (AALL07P4 vizsgálat). Ez egy nyílt, kontrollos, randomizált vizsgálat volt, amelyben egy pegilált aszparagináz-vizsgálati készítménnyel hasonlították össze az Oncaspar-t, egy elsővonalbeli ALL-terápiaként alkalmazott, több szerből álló kombinált kemoterápia részeként. A fehérvérsejtekre vonatkozó kritériumok a következők voltak: a) 1–10 éves életkorban: FVS ≥ 50 000/µl; b) 10–30 éves életkorban: tetszőleges FVS; c) Korábbi szteroidkezelés esetében:

tetszőleges FVS. Nem voltak beválaszthatók azok a betegek, akik korábban citotoxikus kemoterápiát kaptak, kivéve a szteroidokat és az intrathecalis citarabint. Ebbe a vizsgálatba összesen 166 beteget léptettek be, 54 beteget randomizáltak 2500 E/m² testfelület adag Oncaspar-ral való kezelésre, 111 beteget pedig egy pegilált aszparagináz vizsgálati készítménnyel végzett kezelésre. Az Oncaspar-t intravénásan adták be 2500 egység/m² testfelület adagban az indukciós, a konszolidációs, a késleltetett intenzifikációs és a közbenső fenntartási fázisokban a magas kockázatú ALL-betegeknek, akik kibővített Berlin-Frankfurt-Münster-terápiában részesültek. A 29. napon az Oncaspar kezelési karon a betegeknek 80% (40/50) volt minimális reziduális betegségre (MRD) negatív státuszuk (<0,1% alatti leukémiás sejtszám a csontvelőben) aránya. 4 év után az Oncaspar kezelési karon az eseménymentes túlélés (EFS) 81,8% [95%-os CI: 62,9–91,7%], a teljes túlélés (OS) pedig 90,4% [95%-os CI: 78,5–95,9%] volt. Összességében, az Oncaspar-t kapó csoportban bármely fokú túlérzékenység 5,8%-ban, anaphylaxiás reakció 19,2%-ban és pancreatitis 7,7%-ban fordult elő. 3. vagy magasabb fokú lázas neutropenia 15,4%-ban fordult elő.

A Dana-Farber Rákkutató Intézet (DFCI) szervezésében zajló, DFCI 11–001 vizsgálat egy folyamatban lévő, multicentrikus, randomizált, aktív kontrollos vizsgálat, amelyben egy intravénás pegilált aszparagináz vizsgálati készítménnyel szemben vizsgálják az Oncaspar-t 1 – <22 éves, ALL-lel újonnan diagnosztizált gyermekek és serdülők esetében, akiknél a kezelés gerincét a DFCI ALL-konzorcium egyik protokollja adja. A 239 randomizált betegből 237-et kezeltek vizsgálati szerrel (146 férfit és 91 nőt), és közülük 119 beteget (115 ALL-lel diagnosztizáltak) kezeltek Oncaspar-ral 2500 E/m² adagban. Az adagokat az indukciós fázisban (7. nap), majd a posztindukciós fázisban összesen 30 héten keresztül minden 2. héten adták be. A betegek randomizált rétegezett besorolása kockázati csoportok (standard, magas, nagyon magas) alapján történt, mind a B-, mind a T-sejtes ALL esetében. A 32. napon az Oncaspar kezelési karon a betegeknek 87,9% (80/91) volt az alacsony indukciós MRD (<0,001 alatti kimutatható betegség) aránya. Az egy éves EFS-ráta 98 [95%-os CI 92,3–99,5%], az egy éves OS pedig 100 [95%-os CI 100, 100] volt erre a vizsgálatra.

A natív E. coli L-aszparaginázra túlérzékeny ALL-betegek

Hat nyílt vizsgálatban értékelték az Oncaspar-t relapszáló/refrakter haematológiai betegségekben. Ezekben a vizsgálatokban összesen 94, ALL-lel diagnosztizált olyan beteg kapott Oncaspar-t, akiknél korábban natív E. coli L-aszparaginázra klinikai allergiás reakció lépett fel. 1 beteg 250 és 500 egység/m² testfelület Oncaspar-adagot kapott intravénásan. A többi beteg pedig 2000 vagy 2500 E/m² testfelület Oncaspar-adagot kapott intramuscularisan vagy intravénásan. A betegek az Oncaspar-t vagy monoterápiában, vagy több szerből álló kombinált kemoterápiában kapták. Összességében, öt elemzett vizsgálatban, az Oncaspar-ral kezelt 65 ALL-beteget figyelembe véve, a legmagasabb terápiás választ kiváltó adagot alkalmazva a teljes vizsgálat során, teljes remissziót figyeltek meg 30 betegnél (46%), részleges remissziót figyeltek meg 7 betegnél (11%) és haematológiai javulást észleltek 1 betegnél (2%). A másik vizsgálatban, az Oncaspar-ral kezelt 29 túlérzékeny ALL-beteg közül 11 betegnél értékelték ki a terápiás választ az indukció során. Közülük 3 beteg (27%) ért el teljes remissziót, 1 betegnél (9%) volt részleges remisszió, 1 betegnél (9%) észleltek haematológiai javulást és 2 betegnél (18%) figyeltek meg terápiás hatásosságot. Terápiás hatásosságnak definiálták az olyan klinikai javulást, amely nem érte el a többi kedvező kimenetel kritériumait. A fenntartó fázisban 19 beteget értékelték ki, közülük 17 beteg (89%) ért el teljes remissziót, és 1 betegnél (5%) figyeltek meg terápiás hatásosságot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Oncaspar farmakokinetikai tulajdonságai az aszparagináz aktivitását mérő enzimátikus vizsgálatokon alapultak im- (CCG–1962) és iv. (AALL07P4) beadás után.

A CCG-1962 vizsgálat során az átlagos aszparagináz aktivitás az injekciót követő 5. napon 1 E/ml-es csúcserőértékét ért el. Az injekciós helyről való felszívódás utáni felezési idő 1,7 nap, az eliminációs felezési idő pedig 5,5 nap volt. A látszólagos megoszlási térfogat becslésértéke 1,86 l/m², 0,169 l/m² volt.

Az AALL07P4 vizsgálatban a farmakokinetikai (PK) paraméterek egyetlen, az indukciós fázisban beadott 2500 E/m² intravénás adag után határozták meg szekvenciális plazmamintákból

nonkompartmentális PK-analízis révén, és a 3. táblázatban feltüntetésre (lásd 5.1 pont). Az Oncaspar esetében a C_{max} (maximális plazmakoncentráció) az AUC (görbe alatti terület) férfiaknál, magasabb BMI-vel rendelkezőknél és 10 évesnél idősebbeknél alacsonyabb értékeket mutatott. Az indukciós fázisban egyetlen intravénás 2500 E/m² adag Oncaspar beadása után a $\geq 0,1$ E/ml-es aszparagináz aktivitás az alanyok 95,3%-nál legfeljebb 18 napig állt fenn.

3. táblázat: Farmakokinetikai paraméterek egyetlen, az indukciós fázisban intravénásan beadott, 2500 E/m² testfelület Oncaspar esetén (N=47; AALL07P4 vizsgálat)

PK paraméterek	Számtani átlag (SD)
C_{max} (mE/ml)*	1638 (459,1)
T_{max} (h)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC_{0-t} (mE·nap/ml)*	14810 (3555)
$AUC_{0-\infty}$ (mE·nap/ml) [‡]	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (nap) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/nap) [‡]	0,2152 (0,1214)
Vss (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 értékelhető alany.

[†] Medián (10., 90. percentilis).

[‡] N=46 értékelhető alany.

A DFCI 11–001 vizsgálatban az aszparagináz aktivitásának meghatározása az indukciós fázisban egyetlen 2500 E/m² testfelület Oncaspar intravénás beadása után történt, majd a posztindukciós fázisban kéthetente valósult meg (lásd 5.1 pont). Az indukciós fázisban a $\geq 0,1$ E/ml-es aszparagináz aktivitás az alanyok 93,5%-nál a beadás után legfeljebb 18 napig állt fenn. A posztindukciós fázisban a 7–25. hét között a betegek 100%-nál 0,4 E/ml felett maradt aszparagináz aktivitás mélypontja. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az Oncaspar-t 2500 E/m² testfelület adagban egyszer és kéthetenként ismételtén beadva az adagok közti szünetek (vagyis két hét) alatt klinikailag releváns aszparagináz aktivitás tartható fenn.

Az újonnan diagnosztizált ALL-betegek egyszeri im-injekciót kaptak, mégpedig a következő valamelyikét: Oncaspar (2500 E/m² testfelület), natív *E. coli* aszparagináz (25 000 E/m² testfelület) vagy *Erwinia* aszparagináz (25 000 E/m² testfelület). Az Oncaspar plazmaeliminációs felezési ideje statisztikailag szignifikánsan hosszabb volt (5,7 nap), mint a natív *E. coli* aszparagináz (1,3 nap), illetve a natív *Erwinia* aszparagináz (0,65 nap) felezési ideje. A leukaemiás sejtek *in vivo* azonnali sejtelhalása – rodamin-fluoreszcenciával mérve – mindhárom L-aszparagináz készítmény esetében azonos volt.

A több relapszuson átesett ALL-betegeket vagy Oncaspar-ral, vagy natív *E. coli* aszparaginázzal kezelték az indukciós terápia részeként. Az Oncaspar-t 2500 E/m² testfelület adagban adták intramuscularisan az indukció 1. és 15. napján. Az Oncaspar átlagos plazmaeliminációs felezési ideje 8 nap volt a nem túlérzékeny betegek esetében (AUC 10,35 E/ml/nap), illetve 2,7 nap volt a túlérzékeny betegek esetében (AUC 3,52 E/ml/nap).

Különleges betegcsoportok

Az említett kontrollos vizsgálatok nem alkalmasak az Oncaspar farmakokinetikájának formális értékelésére speciális betegpopulációk esetében. Az Oncaspar AALL07P4 (iv.), DFCI 11 001 (iv.) és CCG 1962 (im.) vizsgálatokból nyert populáció farmakokinetikai kiértékelése alapján a clearance (lineáris és telített) a testfelülettel enyhén növekvő arányban fokozódott. A PK jellemzőkben ezen elemzés alapján nincsenek statisztikailag szignifikáns különbségek férfi és női betegek esetében.

A vese- és májkárosodás Oncaspar PK-jára kifejtett hatásait nem értékelték. Mivel a pegaszpargáz nagy molekulatömegű fehérje, renálisan nem választódik ki, ezért vesekárosodásban szenvedő betegeknél előreláthatólag nem módosul az Oncaspar farmakokinetikája.

Mivel az Oncaspar metabolizmusáért felelős proteolitikus enzimek egyenletesen oszlanak el a szövetekben, a máj pontos szerepe nem tisztázott, de a májfunkció csökkenése várhatóan nem okoz klinikailag jelentős problémát az Oncaspar alkalmazását illetően.

Idős betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Farmakokinetikai/farmakodinámiai nem klinikai hasonlóságot igazoltak az Oncaspar két gyógyszerformája, az oldatos injekció/infúzió és az oldathoz való por között kutyákban egyszeri és ismételt adagolású (500 E/ttkg) intravénás alkalmazás esetén. Az alább említett vizsgálatokat az oldatos injekció/infúzió gyógyszerformával végezték.

Akut toxicitás

Egereknek intraperitoneálisan adott pegaszpargáz esetén csak nagyon nagy adagok hatására pusztult el a kezelt egerek 14%-a (25 000–100 000 E/ttkg, egyszeri adag). Enyhe hepatotoxicitást figyeltek meg ugyanezen adagoknál. A mellékhatások közé tartozott a testtömegcsökkenés, piloerectio és csökkent aktivitás. A csökkent léptömeg a kezelés potenciális immunosuppresszív hatásának jele lehet.

Patkányok és kutyák jól tolerálták az intravénásan adott pegaszpargázt 500 E/ttkg egyszeri dózissig.

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Egy 4 hetes, patkányokon végzett vizsgálat során 400 E/ttkg/nap intraperitoneális pegaszpargáz-dózis hatására csökkent a táplálékfelvétel és a testtömeg a kontrollcsoportéhoz képest.

Egy 3 hónapos vizsgálatot végeztek egerekkel legfeljebb 500 E/ttkg intraperitoneális vagy intramuscularis pegaszpargáz-adagokkal, és csak a legmagasabb intraperitoneális adag hatására figyeltek meg enyhe hepatocelluláris elváltozásokat.

Heti 1200 E/ttkg pegaszpargáz-adaggal kezeltek kutyákat 2 hétig, aminek hatására a testtömeggyarapodás és a teljes leukocytaszám átmeneti csökkenését figyelték meg. Négy kutyából egynél a szérum glutamát-piruvát-transzamináz emelkedését is észlelték.

Immunogenitás

Nem észleltek immunogén választ egy 12 hetes vizsgálatban, amelynek során egereket kezeltek pegaszpargázzal hetente 10,5 E/egér intramuscularis vagy intraperitoneális adaggal.

Reprodukciós toxicitás

Nem végeztek reprodukciós toxicitási vizsgálatokat a pegaszpargázzal

Az L-aszparaginázzal patkányokon végzett embriotoxicitási vizsgálatok alátámasztották a teratogén potenciált. A patkányokat a vemhesség 6–15. napján kezelték intravénásan, a teratogén hatások NOEL (megfigyelhető hatást nem okozó) szintje 300 E/ttkg volt. Nyulaknak 50 vagy 100 E/ttkg intravénás adagot adtak a vemhesség 8. és 9. napján, aminek hatására életképes magzatok fejlődtek születési malformatiókkal: nem állapítottak meg NOEL szintet. A terápiás tartományban lévő adagok esetében több malformatiót és embriolethalis hatást figyeltek meg. Nem végeztek a termékenységre, valamint a peri- és postnatalis fejlődésre kifejtett hatással kapcsolatos vizsgálatokat.

Karcinogenitás, mutagenitás, termékenység

A karcinogenitásra vonatkozó hosszú távú vizsgálatokat, illetve állatok termékenységére vonatkozó vizsgálatokat nem végeztek a pegaszpargázzal.

A pegaszpargáz nem volt mutagén a *Salmonella typhimurium* törzsekkel végzett Ames-tesztben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dinátrium-foszfát-heptahidrát

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Nátrium-klorid
Szacharóz
Nátrium-hidroxid (a pH beállításához)
Sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Elkészített oldat

Kimutatták, hogy az elkészített oldat 24 órán át 25°C alatti hőmérsékleten kémiaiilag és fizikailag stabil marad. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve, ha a feloldás módszere kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a feloldás utáni tárolási időtartamért és feltételekért a felhasználó felelős.

Hígított oldat

Kimutatták, hogy a hígított oldat 48 órán át 2°C–8°C hőmérsékleten kémiaiilag és fizikailag stabil marad. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolási időtartamért és feltételekért a felhasználó felelős, és ez rendszerint nem haladhatja meg a 24 órát 2°C–8°C hőmérsékleten, kivéve, ha a feloldás/hígítás kontrollált módon, validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú kvarcüvegből készült injekciós üveg klórbutil elasztomer dugóval, lepattintható 20 mm-es alumínium sapkával lezárva, benne 3750 E pegaszpargáz.

1 csomagot tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készítménnyel való érintkezés irritációt okozhat. Ezért a port különös óvatossággal kell kezelni és beadni. Kerülni kell a készítmény párájának belélegzését, valamint a bőrrel és nyálkahártyával – különösen a szemmel – való érintkezést; ha a gyógyszer a szemmel, bőrrel vagy nyálkahártyával érintkezik, azonnal bő vizes öblítést kell alkalmazni legalább 15 percen át.

Az Oncaspar-t feloldás után intravénásan vagy intramuscularisan kell beadni. Beadás előtt a port 5,2 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani (lásd 4.2 pont).

Használati utasítás a termék kezeléséhez

1. A szakszemélyzetet képzésben kell részesíteni a gyógyszer kezelésére és szállítására vonatkozóan (terhes szakszemélyzet nem dolgozhat ezzel a gyógyszerrel).
2. Aszeptikus technikát kell alkalmazni.
3. Az antineoplasztikus szerek megfelelő kezelésének eljárásait kell követni.
4. Az Oncaspar kezelésekor gyógyszer használatos kesztyű és védőruházat viselése javasolt.

5. A beadáshoz, illetve tisztításhoz használt összes kelléket –beleértve a kesztyűket is – magas kockázatú hulladékok gyűjtésére kijelölt zsákokba kell helyezni, amelyek megsemmisítését magas hőmérsékletű égetéssel kell elvégezni.

Feloldás

1. Fecskendő és 21 G méretű tű használatával 5,2 ml injekcióhoz való vizet kell fecskendezni az injekciós üvegbe.
2. Óvatosan körbe-körbe kell forgatni az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik.
3. Feloldás után az oldatnak tisztának, színtelennek és látható idegen részecskéktől mentesnek kell lennie. Ne használja fel, ha az elkészített oldat opálos vagy ha csapadék képződött benne. Ne rázza fel!
4. Az oldatot a feloldás után 24 órán belül fel kell használni, legfeljebb 25 °C-on való tárolás mellett.

Beadás

1. Beadás előtt a parenterálisan alkalmazandó gyógyszereket részecskék irányában meg kell vizsgálni, és csak akkor szabad felhasználni, ha az oldat átlátszó, színtelen, látható idegen részecskéktől mentes.
2. A gyógyszert intravénásan vagy intramuscularisan kell beadni. Az oldatot lassan kell beadni. Intramuscularis injekció esetén a térfogat nem haladhatja meg a 2 ml-t gyermekek és serdülők esetében, illetve a 3 ml-t felnőttek esetében.
Intravénás beadás esetén az elkészített oldatot 100 ml térfogatú, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid infúziós oldattal vagy 5%-os glükózoldattal kell hígítani.
A hígított oldatot 1–2 óra alatt kell beadni, és beadható egy már folyamatban lévő, 9 mg/ml koncentrációjú nátrium-klorid oldatos vagy 5%-os glükózoldatos infúzióban. Az Oncaspar beadása közben ne adjon be más gyógyszert ugyanazon infúziós szereléken keresztül (lásd 4.2 pont).
Hígítás után az oldatot azonnal fel kell használni. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, a hígított oldat 2°C–8°C hőmérsékleten legfeljebb 48 óráig tárolható (lásd 6.3 pont).

Megsemmisítés

Az Oncaspar kizárólag egyszeri használatra szolgál. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1070/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. január 14.

A forgalombahozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2020. november 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR-ok)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciapontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (marketing authorisation holder, MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES): Annak érdekében, hogy részletesebben meghatározzák az Oncaspar hatásosságát és biztonságosságát az újonnan diagnosztizált acut lymphoblastos leukaemiában szenvedő betegek esetében, a forgalombahozatali engedély jogosultja köteles benyújtani a CAALL-F01 nevű, prospektív, multicentrikus, kohorszvizsgálat eredményeit, amely vizsgálat az ALL-ben szenvedő gyermekek és serdülők elsővonalbeli kezelésében, több gyógyszerből álló kemoterápia részeként alkalmazott Oncaspar-t értékelte.</p> <p>A klinikai vizsgálatról szóló jelentés benyújtásának határideje:</p>	<p>2027. szeptember 22.</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Oncaspar 750 E/ml por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz
pegaszpargáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyes injekciós üveg 3750 E pegaszpargázt tartalmaz
Feloldás után 1 ml oldat 750 E pegaszpargázt tartalmaz (750 E/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dinátrium-foszfát-heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-klorid, szacharóz, és nátrium-hidroxid és sósav (a pH beállításához).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz
1 db injekciós üveg, benne 3750 E pegaszpargáz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás vagy intramuszkuláris alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:
Feloldás után az oldatot azonnal fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Figyelem: különleges kezelési utasítások (lásd a betegtájékoztatót)

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1070/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oncaspar 750 E/ml por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz.
pegaszpargáz
Intravénás vagy intramuszkuláris alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3750 E

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Oncaspar 750 E/ml por oldatos injekcióhoz/infúzióhoz pegaszpargáz

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az Oncaspar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Oncaspar beadása előtt
3. Hogyan adják be Önnek az Oncaspar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Oncaspar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Oncaspar, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Oncaspar pegaszpargáztt tartalmaz, ami egy olyan enzim (aszparagináz), amely lebontja az aszparagint. Az aszparagin a fehérjék fontos összetevője, nélküle a sejtek elpusztulnak. A normális sejtek képesek aszparagint termelni maguknak, míg bizonyos rákos sejtek nem képesek erre. Az Oncaspar csökkenti a vérrákos sejtekben lévő aszparagin-szintet, és megállítja a rákos sejtek növekedését.

Az Oncaspar-t akut limfoblasztos leukémiában (ALL) szenvedő gyermekek (születéstől 18 éves korig) és felnőttek kezelésére használják. Az ALL a fehérvérsejtek rákos megbetegedése, amelyben bizonyos (limfoblasztoknak nevezett) éretlen fehérvérsejteknek kontrollálatlanul növekszik a száma, és ez akadályozza a jól működő vérsejtek termelődését. Az Oncaspar-t más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Oncaspar beadása előtt

Ne alkalmazzák Önénél az Oncaspar-t:

- ha allergiás a pegaszpargáztra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek súlyos májproblémája van;
- ha valaha volt már hasnyálmirigy-gyulladás;
- ha valaha lépett már fel Önénél súlyos vérzés aszparagináz-kezelés után;
- ha valaha alakult már ki Önben vérrög aszparagináz-kezelés után.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. Ha az Ön gyermekét Oncaspar-ral kezelik, kérjük, tájékoztassa a kezelőorvost, ha a fentiek bármelyike érvényes a gyermekére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek az Oncaspar-t, beszéljen kezelőorvosával. Lehetséges, hogy ez a gyógyszer nem alkalmas az Ön számára:

- ha már fellépett Önnél súlyos allergiás reakció (pl. viszketés, kipirulás vagy a légutak duzzanata) valamely más aszparagináz készítmény hatására, mert ekkor az Oncaspar is kiválthat jelentős allergiás reakciókat.
- ha véralvadási zavarban szenved vagy volt már súlyos vérrögképződés a szervezetében.
- ha belázasodik. Ez a gyógyszer esetleg fogékonyabbá teszi Önt a fertőzésekkel szemben.
- ha előfordult Önnél a májfunkció romlása, vagy olyan egyéb gyógyszereket kap, amelyek károsíthatják a májat. Amikor az Oncaspar-t más daganatellenes kezelésekkel kombinálva alkalmazzák, károsodhat a máj és a központi idegrendszer.
- ha hasi fájdalma van. Az Oncaspar-kezelés során hasnyálmirigy-gyulladás alakulhat ki, amely néhány esetben halállal végződött.

Ez a gyógyszer ingadozásokat okozhat a véralvadásban szerepet játszó anyagok szintjében, és növelheti a vérzés és/vagy a vérrögképződés kockázatát.

A forgalomba hozatalt követően gyermekeknél és serdülőknél mellékhatásként csontelhalás előfordulását jelentették (lányok esetében nagyobb gyakorisággal), amikor glükokortikoid típusú gyógyszerekkel (pl. dexametazonnal) egyidejűleg alkalmazták ezt a gyógyszert.

Amennyiben az Ön gyermekét Oncaspar-ral kezelik, mondja el az orvosnak, ha a fentiek közül bármelyik érvényes a gyermekére.

Az Oncaspar-kezelés alatt

Az Oncaspar beadásakor a kezelés megkezdése után Önt egy órán keresztül szoros megfigyelés alatt tartják, hogy nem lépnek-e fel súlyos allergiás reakciók. Eközben rendelkezésre állnak majd azok az orvosi eszközök, amelyekkel az esetleges allergiás reakciót kezelni tudják.

További ellenőrző vizsgálatok

A kezelés alatt és utána is rendszeresen elvégeznek bizonyos vizsgálatokat (vércukorszint, cukor a vizeletben, máj- és hasnyálmirigy-funkció, illetve további vizsgálatok), hogy figyelemmel kísérik az Ön egészségi állapotát, mert ez a gyógyszer hatással lehet az Ön vérére és más szerveire.

Egyéb gyógyszerek és az Oncaspar

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért nagyon lényeges, mert az Oncaspar a májra kifejtett hatása által fokozhatja más gyógyszerek mellékhatásait. A máj fontos szerepet játszik a gyógyszerek szervezetből való kiürülése során. Továbbá különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának, ha Ön az alább felsorolt gyógyszerek valamelyikét is szedi:

- élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett oltás a leukémia elleni kezelés befejezését követő három hónapon belül. Ez növeli a súlyos fertőzések kockázatát;
- vinkrisztin, ami egy másik daganatellenes gyógyszer. Az Oncaspar-ral egyidejűleg alkalmazva megnő a mellékhatások, illetve allergiás reakciók kockázata;
- véralvadásgátló hatású gyógyszerek, mint például vérhígítók (pl. kumarin/warfarin és heparin), dipiridamol, acetilszalicilsav vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (pl. ibuprofén vagy naproxén). Az Oncaspar-ral egyidejűleg alkalmazva megnő a vérzési rendellenességek kockázata;
- sejtszétválás révén ható gyógyszerek, például a metotrexát (rák vagy ízületi gyulladás kezelésére használt gyógyszer), mert ezeknek csökkenhet a hatása;
- prednizon hatóanyagú gyógyszerek, amelyek a szteroidok közé tartoznak. Az Oncaspar-ral egyidejűleg alkalmazva fokozódnak a véralvadásra kifejtett hatások;
- a glükokortikoidok (pl. dexametazon) az ajánlott leukémia-kezelés részeként egyidejűleg adva az Oncasparral gyermekeknél és serdülőknél (különösen lányokban) emelhetik a szteroidok által kiváltott csontelhalás kockázatát. Ezért ha bármilyen új csontfájdalmat érezne (pl. csípőben, térdben vagy a hátában), forduljon haladéktalanul kezelőorvosához.

- citarabin hatóanyagú daganatellenes gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják az Oncaspar hatását.

Az Oncaspar hatással lehet a máj működésére, ami befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön terhes, nem szabad Oncaspar-t kapnia, mert a terhességre kifejtett hatásait még nem vizsgálták. Kezelőorvosa dönti el, hogy betegsége igényel-e kezelést. A fogamzóképes nőknek (vagyis akik teherbe eshetnek) megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Oncaspar-kezelés alatt és a kezelés vége után még legalább 6 hónapig. A szájon át szedett fogamzásgátlók nem számítanak hatásos módszereknek az Oncaspar-kezelés alatt. Kérdezze meg kezelőorvosát az Ön számára legjobb fogamzásgátlási módszerről. A férfiaknak is hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, amíg őket vagy partnerüket Oncaspar-ral kezelik.

Nem ismert, hogy a pegaszpargáz kiválasztódik-e az anyatejbe. Elővigyázatosságból az Oncaspar alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni, és az Oncaspar-kezelés befejezése utánig nem szabad újrakezdeni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Amikor ezzel a gyógyszerrel kezelik, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, mert a gyógyszer mellékhatásaként álmos, fáradt vagy zavart lehet.

Az Oncaspar nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan adják be Önnek az Oncaspar-t?

A gyógyszer alkalmazása előtt lehet, hogy kap olyan gyógyszereket, amelyek mérsékelik a lehetséges allergiás reakciót. Orvosa fogja eldönteni, hogy szüksége van-e ilyen előkészítő kezelésre (premedikációra).

Az Oncaspar-terápiát a daganatos betegségek kezelésében jártas szakorvos írta fel Önnek. A gyógyszer adagját és a kezelés gyakoriságát a kezelőorvos határozza meg az Ön életkora és testfelülete alapján. A testfelületet a testmagasságából és testtömegéből számítják ki.

Ezt a gyógyszert oldatként, injekció formájában adják be Önnek, mégpedig vagy egy izomba, vagy egy vénába, ha ez utóbbi megfelelőbb.

Ha túl sok Oncaspar-t kapott

Mivel a gyógyszert kezelőorvosa adja be, nagyon valószínűtlen, hogy a kellenénél több gyógyszert kapjon.

Abban a valószínűtlen esetben, ha véletlenül mégis túladagolják a gyógyszert, az egészségügyi személyzet gondosan megfigyeli az Ön állapotát, és megfelelő kezelésben részesíti.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhet):

- a hasnyálmirigy gyulladása vagy egyéb rendellenessége (pankreatitisz), ami erős – esetleg a hátba is kisugárzó – hasi fájdalmat okoz, hányás, a vércukorszint emelkedése;
- súlyos allergiás reakció, melynek tünetei lehetnek például a következők: bőrkiütés, viszketés, duzzanat, csalánkiütés, légszomj, szapora szívverés és vérnyomásesés;
- vérrögök;
- alacsony fehérvérsejtszámmal kísért láz (lázos neutropénia).

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- súlyos vérzés vagy véraláfutás;
- erős remegés (görcsrohamok) és eszméletvesztés;
- súlyos fertőzés nagyon magas lázzal;
- májproblémák (pl. a bőr, a vizelet vagy a széklet színének megváltozása, emelkedett májenzim- vagy bilirubinszint a vérben).

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- májelégtelenség;
- sárgaság;
- az epe májból elfolyásának akadálya (epepangás);
- a májsejtek pusztulása (májsejtnekrózis).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- toxikus epidermális nekrolízis nevű súlyos bőrreakció;
- veseműködés romlása (pl. a vizelet mennyiségének megváltozása, a lábak és a bokák duzzanata);
- sztrók;
- súlyos allergiás reakció, amely eszméletvesztést okozhat és lehet életveszélyes (anafilaxiás sokk);
- csontelhalás.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél az alábbiak bármelyike jelentkezik:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-nél jelentkezhet):

- a hasnyálmirigy működésének megváltozása;
- testtömegcsökkenés;
- alsó végtagi fájdalom (ami trombózis tünete lehet), mellkasi fájdalom, nehézlégzés (amit a tüdőbe kerülő vérrögök, más néven tüdőembólia tünete lehet);
- étvágycsökkenés, általános gyengeség, hányás, hasmenés, hányinger;
- megemelkedett vércukorszint.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- csökkent vörösvérsejtszám;
- folyadékgyülem a hasüregben;
- láz és influenzaszerű tünetek;
- afták a szájban;
- hátfájás, ízületi fájdalom vagy hasi fájdalom;
- magas zsír- és koleszterinszint a vérben; alacsony káliumszint a vérben.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- „reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma” (RPLS), egy olyan tünetegyüttes, amelyet fejfájás, zavartság, görcsrohamok és látáskiesés jellemez, de ezek egy idő után megszűnnek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- alacsony fehérvérsejtszám és vérlemezkészám;
- láz;
- ciszták a hasnyálmirigyben, a nyálmirigyek duzzanata;
- magas karbamidszint a vérben; Oncaspar ellenanyagok; magas ammónia-szintek a vérben; alacsony vércukorszint;
- álmoság, zavart tudatállapot; az ujjak enyhe rángatózása.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, amely Ön szerint a kemoterápiával kapcsolatos, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Oncaspar-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldása és hígítása után az oldatot azonnal fel kell használni. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, a hígított oldat 2 °C–8 °C hőmérsékleten legfeljebb 48 óráig tárolható.

Ne használja fel a gyógyszert, ha azt észleli, hogy az oldat opálos vagy részecskék láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz az Oncaspar?**

A készítmény hatóanyaga a pegaszpargáz. Minden egyes injekciós üveg 3750 E pegaszpargázt tartalmaz.

Feloldás után 1 ml oldat 750 E pegaszpargázt tartalmaz (750 E/ml).

Egyéb összetevők: dinátrium-foszfát-heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, nátrium-klorid, szacharóz, nátrium-hidroxid (a pH beállításához), sósav (a pH beállításához) (lásd 2. pont, „Az Oncaspar nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Oncaspar külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Oncaspar fehér vagy törtfehér por. Feloldás után az oldat átlátszó, színtelen, látható idegen részecskéktől mentes.

Minden egyes csomag 1 db üvegből készült injekciós üveget tartalmaz, benne 3750 E pegaszpargáz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

Gyártó

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Észak-Írország)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Minden alkalommal, amikor egy beteg Oncaspar-t kap, kifejezetten ajánlott feljegyezni a beteg nevét és a gyógyszer gyártási tétel számát, ami összekapcsolja a beteget a gyártási tétellel.

A mellékhatások kiszámíthatatlansága miatt az Oncaspar-t a daganatellenes kemoterápiás gyógyszerek alkalmazásában jártas egészségügyi szakszemélyzet adhatja csak be.

Különösen azoknál a betegeknél, akik ismertén túlérzékenyek az L-aszparagináz más formáira, a kezelés során az Oncaspar-ral szembeni túlérzékenységi reakciók léphetnek fel, pl. anaphylaxia. Rutin óvintézkedésként a beteget egy órán keresztül megfigyelés alatt kell tartani, miközben rendelkezésre állnak az újraélesztéshez, illetve az anaphylaxia kezeléséhez szükséges berendezések és eszközök (adrenalin, oxigén, intravénás szteroidok stb.).

A betegeket tájékoztatni kell az Oncaspar-ral szembeni lehetséges túlérzékenységi reakciókról, köztük az azonnali anaphylaxiáról. Az Oncaspar-ral kezelt betegeknél fokozott a vérzési és thromboticus rendellenességek kockázata. El kell magyarázni a betegeknél, hogy az Oncaspar-t nem szabad egyidejűleg alkalmazni olyan gyógyszerekkel, amelyekhez fokozott vérzési kockázat társul (lásd a 2. pontban: „Egyéb gyógyszerek és az Oncaspar”).

A készítménnyel való érintkezés irritációt okozhat. Ezért a port különös gondossággal kell kezelni és beadni. Kerülni kell a készítmény párájának belélegzését, valamint a bőrrel és nyálkahártyával – különösen a szemmel – való érintkezést. Ha a termék szemmel, bőrrel vagy nyálkahártyával érintkezik, azonnal bő vízes öblítést kell alkalmazni legalább 15 percen át.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Utasítások az Oncaspar előkészítésére, tárolására és megsemmisítésére vonatkozóan

Használati utasítás a termék kezeléséhez

1. A szakszemélyzetet képzésben kell részesíteni a gyógyszer kezelésére és szállítására vonatkozóan (terhes szakszemélyzet nem dolgozhat ezzel a gyógyszerrel).
2. Aszeptikus technikát kell alkalmazni.
3. Az antineoplasztikus szerek megfelelő kezelésének eljárásait kell követni.
4. Az Oncaspar kezelésekor egyszer használatos kesztyű és védőruházat viselése javasolt.
5. A beadáshoz, illetve tisztításhoz használt összes kelléket – beleértve a kesztyűket is – magas kockázatú hulladékok gyűjtésére kijelölt zsákokba kell helyezni, amelyek megsemmisítését magas hőmérsékletű égetéssel kell elvégezni.

Feloldás

1. Fecskendő és 21 G méretű tű használatával 5,2 ml injekcióhoz való vizet kell fecskendezni az injekciós üvegbe.
2. Óvatosan körbe-körbe kell forgatni az injekciós üveget, amíg a por fel nem oldódik.
3. Feloldás után az oldatnak tisztának, színtelennek és látható idegen részecskéktől mentesnek kell lennie. Ne használja fel, ha az elkészített oldat opálos vagy ha csapadék képződött benne. Ne rázza fel!
4. Az oldatot a feloldás után 24 órán belül fel kell használni, legfeljebb 25 °C-on való tárolás mellett.

Beadás

1. Beadás előtt a parenterálisan alkalmazandó gyógyszereket részecskék irányában meg kell vizsgálni, és csak akkor szabad felhasználni, ha az oldat átlátszó, színtelen, látható idegen részecskéktől mentes.
2. A gyógyszert intravénásan vagy intramuszkulárisan kell beadni. Az oldatot lassan kell beadni. Intramuszkuláris injekció esetén a térfogat nem haladhatja meg a 2 ml-t gyermekek és serdülők esetében, illetve a 3 ml-t felnőttek esetében. Intravénás beadás esetén az elkészített oldatot 100 ml térfogatú, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid infúziós oldattal vagy 5%-os glükózoldattal kell hígítani. A hígított oldatot 1–2 óra alatt kell beadni, és beadható egy már folyamatban lévő, 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos vagy 5%-os glükózoldatos infúzióban. Az Oncaspar beadása közben ne adjon be más gyógyszert ugyanazon infúziós szereléken keresztül. A hígítás után az oldatot azonnal fel kell használni. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, a hígított oldat 2 °C–8 °C hőmérsékleten legfeljebb 48 óráig tárolható.

Megsemmisítés

Az Oncaspar kizárólag egyszeri használatra szolgál. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. További részletes információk található az Alkalmazási előírásban.