

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oncaspar 750 V/ml šķīdums injekcijām/infūzijām.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 750 vienības (V)\*\* pegaspargāzes (*pegaspargase*)\*.

Viens 5 ml flakons šķīduma satur 3750 vienības.

\* Aktīvā viela ir no *Escherichia coli* atvasinātas L-asparagināzes kovalents konjugāts ar monometoksipolietilēna glikolu.

\*\* Viena vienība ir definēta kā tā enzīma daudzums, kas nepieciešams, lai izdalītu 1 μmol amonjaka minūtē pie pH 7,3 un 37 °C temperatūrā.

Šo zāļu iedarbīgumu nedrīkst salīdzināt ar kāda cita tās pašas terapeitiskās grupas pegilēta vai nepegilēta proteīna iedarbīgumu. Papildinformāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Oncaspar ir indicēts kā pretaudzēju kombinētas terapijas sastāvdaļa akūtas limfocitāro leikēmijas (ALL) gadījumā pediatrijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam un pieaugušiem pacientiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Oncaspar drīkst ordinēt un ievadīt ārsti un/vai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretaudzēju līdzekļu lietošanā. Zāles drīkst ievadīt tikai slimnīcā, kurā ir pieejams atbilstošs reanimācijas aprīkojums. Zāļu lietošanas laikā pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

Oncaspar parasti ievada kā kombinētās ķīmijterapijas protokola daļu kopā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

#### Pediatriiskie pacienti un pieaugušie ≤ 21 gada vecumā

Ieteicamā deva pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL) ir  $\geq 0,6$  m<sup>2</sup> un kuri ir  $\leq 21$  gada vecumā, ir 2500 V pegaspargāzes (atbilst 3,3 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 14 dienām.

Bērniem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir  $< 0,6$  m<sup>2</sup>, ir jāsaņem 82,5 V pegaspargāzes (atbilst 0,1 ml Oncaspar)/kg ķermeņa masas ik pēc 14 dienām.

#### Pieaugušie (>21 gada vecumā)

Ja vien nav ordinēti citādi, ieteicamā deva pieaugušajiem  $> 21$  gada vecumā ir 2000 V pegaspargāzes (atbilst 2,67 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 14 dienām.

Terapiju var kontrolēt, pamatojoties uz zemāko asparagināzes aktivitāti serumā, ko nosaka pirms nākamās pegaspargāzes ievadīšanas. Ja asparagināzes aktivitātes vērtības nesasniedz mērķa līmeni, jāapsver pāreja uz cita asparagināzes preparāta lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pegaspargāze ir olbaltumviela ar augstu molekulāro masu, tā netiek izvadīta caur nierēm, tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

##### *Gados vecāki cilvēki*

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

#### Lietošanas veids

Oncaspar var ievadīt intramuskulāras (i.m.) injekcijas vai arī intravenozas (i.v.) infūzijas veidā.

Ja ir jāievada mazāks tilpums, ieteicams izmantot intramuskulāro ievadīšanas ceļu. Ja Oncaspar ievada intramuskulāras injekcijas veidā, vienā vietā injicētais tilpums nedrīkst pārsniegt 2 ml bērniem un pusaudžiem un 3 ml pieaugušajiem. Ja ievada lielāku tilpumu, deva ir jāsadala un jāievada vairākās injekcijas vietās.

Oncaspar intravenozās infūzijas parasti ievada 1–2 stundu laikā 100 mililitros nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma.

Atšķaidīto šķīdumu var ievadīt kopā ar jau izmantoto nātrija hlorīda 9 mg/ml vai 5% glikozes infūziju. Oncaspar ievadīšanas laikā neievadiet citas zāles, izmantojot vienu intravenozo sistēmu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns >3 reizes virs normas augšējās robežas [NAR]; transamināzes >10 reizes NAR).

Smaga tromboze anamnēzē iepriekšējas L-asparagināzes terapijas laikā.

Pankreatīts anamnēzē, tostarp pankreatīts, kas saistīts ar iepriekšēju L-asparagināzes terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas hemorāģiskas komplikācijas anamnēzē iepriekšējas L-asparagināzes terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, precīzi jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Asparagināzes antivielas

Antiasparagināzes antivielu parādīšanās var būt saistīta ar zemiem asparagināzes aktivitātes līmeņiem, ko izraisa šo antivielu iespējamā neitralizējošā aktivitāte. Šādos gadījumos jāapsver pāreja uz cita asparagināzes preparāta lietošanu.

Asparagināzes aktivitātes līmeņa serumā vai plazmā mērījumus var veikt, lai izslēgtu paātrinātu asparagināzes aktivitātes samazināšanos.

#### Paaugstināta jutība

Terapijas laikā var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret pegaspargāzi, tostarp dzīvībai bīstama anafilakse; tā var arī rasties pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret *E.coli* atvasinātām asparagināzes zāļu formām. Citas paaugstinātas jutības reakcijas var būt angiodēma, lūpu pietūkums, acu pietūkums, eritēma, pazemināts assinspiediens, bronhu spazmas, aizdusa, nieze un izsitumi (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Standarta piesardzības pasākums ir pacienta novērošana vienu stundu pēc ievadīšanas; ir jābūt pieejamiem reanimācijas iekārtām un citiem anafilakses ārstēšanai atbilstošiem līdzekļiem (epinefrīns, skābeklis, intravenozie steroīdi u.c.). Oncaspar lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir smagas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Atkarībā no simptomu smaguma pakāpes kā pretlīdzeklis ir indicēta antihistamīna līdzekļu, kortikosteroīdu un vazopresoru lietošana.

#### Ietekme uz aizkuņģa dziedzera darbību

Pacientiem, kuri saņem Oncaspar, ir ziņots par pankreatītu, tostarp hemorāģisku vai nekrotizējošu pankreatītu ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāinformē par pankreatīta pazīmēm un simptomiem, kas, ja netiek ārstēti, var būt ar letālu iznākumu.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, Oncaspar lietošana ir jāpārtrauc. Ja pankreatīta diagnoze tiek apstiprināta, nedrīkst atsākt Oncaspar lietošanu.

Amilāzes un/vai lipāzes līmenis serumā ir jāuzrauga regulāri, lai noteiktu agrīnas aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Tā kā Oncaspar vienlaikus lietošana ar prednizonu var radīt glikozes tolerances traucējumus, ir jāuzrauga glikozes līmenis asinīs.

#### Koagulopātija

Pacientiem, kas saņem pegaspargāzi, var rasties smagas trombotiskas komplikācijas, tai skaitā sagitālā sinusa tromboze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Oncaspar lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir smagas trombotiskas komplikācijas.

Pacientiem, kas saņem pegaspargāzi, var pagarināties protrombīna laiks (PL), daļēji tromboplastīna laiks (PTL) un rasties hipofibrinogēmija. Ārstēšanas sākumā, kā arī periodiski ārstēšanas laikā un pēc tās jākontrolē koagulācijas rādītāji; īpaši, ja vienlaikus lieto citas zāles ar antikoagulantu iedarbību (tādus kā acetilsalicilskābi un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus) (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai ja vienlaikus veic ķīmijterapiju ar metotreksātu, daunorubicīnu, kortikosteroīdiem. Ja ir izteikta fibrinogēna samazināšanās vai antitrombīna III (AT III) deficīts, apsveriet piemērotu aizstājterapiju.

#### Ietekme uz aknu darbību

Kombinētā terapija ar Oncaspar un hepatotoksiskiem līdzekļiem var izraisīt aknu toksicitāti.

Lietojot Oncaspar kombinācijā ar hepatotoksiskiem līdzekļiem, jāievēro piesardzība, it īpaši, ja pastāv iepriekš diagnosticēti aknu darbības traucējumi. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas aknu darbības rādītāju izmaiņas.

Pacientiem ar pozitīvu Filadelfijas hromosomas testu, kuriem terapija ar tirozīnkināzes inhibitoriem (piemēram, imatinibu) tiek kombinēta ar L-asparagināzes terapiju, pastāv paaugstināts hepatotoksicitātes risks. Tas jāņem vērā pieņemot lēmumu par Oncaspar lietošanu šajā pacienšu populācijā.

Tā kā pastāv hiperbilirubinēmijas risks, ieteicams uzraudzīt bilirubīna līmeni sākuma stāvoklī un pirms katras devas.

### Ietekme uz centrālo nervu sistēmu

Kombinētā terapija ar Oncaspar var izraisīt centrālās nervu sistēmas toksicitāti. Ir ziņots par encefalopātijas (tostarp atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroma) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Oncaspar var izraisīt centrālās nervu sistēmas pazīmes un simptomus, kas izpaužas kā miegainība, apjukums, krampji. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga šādi simptomi, it īpaši, ja Oncaspar lieto kopā ar neirotoksiskiem līdzekļiem (piemēram, vinkristīnu un metotreksātu; skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Mielosupresija

Pegaspargāze var tieši vai netieši izraisīt mielosupresiju (izmainot citu preparātu, piemēram, metotreksātu vai 6-merkaptopurīna, mielosupresīvo iedarbību). Tāpēc Oncaspar lietošana var paaugstināt infekciju risku.

Cirkulējošo limfoblastu skaita samazināšanās bieži ir diezgan izteikta, un pirmajās dienās pēc terapijas uzsākšanas bieži novēro normālu vai pārāk mazu leikocītu skaitu. Tas var būt saistīts ar ievērojamu urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanos. Var attīstīties urīnskābes nefropātija. Lai kontrolētu terapeitisko iedarbību, rūpīgi jākontrolē perifērā asins aina un pacienta kaulu smadzeņu stāvoklis.

### Hiperamoniēmija

Asparagināze veicina strauju asparagināzes un glutamīna pārvēršanu asparagīnskābē un glutamīnskābē ar amonjaku kā abu reakciju kopīgo blakusproduktu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc pēc asparagināzes intravenozas ievadīšanas var rasties strauja amonjaka līmeņa paaugstināšanās serumā.

Hiperamoniēmijas simptomi bieži vien ir pārejoši un var būt šādi: slikta dūša, vemšana, galvassāpes, reibonis un izsitumi. Smagos gadījumos var rasties encefalopātija ar aknu darbības traucējumiem vai bez tiem, it īpaši vecāka gada gājuma pacientiem, kas var būt dzīvību apdraudoša vai letāla. Ja pastāv hiperamoniēmijas simptomi, ir rūpīgi jāuzrauga amonjaka līmenis.

### Kontracepcija

Oncaspar terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, kas nav perorāli līdzekļi. Tā kā nevar izslēgt netiešu perorālās kontracepcijas līdzekļu un pegaspargāzes mijiedarbību, perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana netiek uzskatīta par pieņemamu kontracepcijas metodi (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pegaspargāzes izraisīta olbaltumvielu līmeņa serumā samazināšanās var paaugstināt citu zāļu, kas saistās ar olbaltumvielām, toksicitāti.

Turklāt, nomācot olbaltumvielu sintēzi un šūnu dalīšanos, pegaspargāze var traucēt citu vielu darbības mehānismu, kurām iedarbībai ir nepieciešama šūnu dalīšanās, piemēram, metotreksāta.

Metotreksāts vai citarabīns var atšķirīgi mijiedarboties ar Oncaspar: iepriekšēja to lietošana var sinerģiski pastiprināt pegaspargāzes iedarbību. Ja šīs vielas tiek ievadītas secīgi, pegaspargāzes iedarbība var antagonistiski pavājināties.

Pegaspargāze var traucēt citu zāļu metabolismu un klīrensu, ņemot vērā tās ietekmi uz proteīnu sintēzi un aknu darbību, kā arī kombinējot to ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie mijiedarbojas ar CYP enzīmiem.

Oncaspar lietošana var izraisīt koagulācijas faktoru svārstības. Tas var veicināt noslieci uz asiņošanu un/vai trombozi. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi antikoagulantus, piemēram, kumarīnu, heparīnu, dipiridamolu, acetilsalicilskābi vai nesteroīdās pretiekaisuma zāles vai lietojot vienlaikus ar ķīmijterapiju, tostarp metotreksātu, daunorubicīnu, kortikosteroīdiem, ir jāievēro piesardzība.

Ja vienlaicīgi lieto glikokortikoidus (piem., prednizonu) un pegaspargāzi, koagulācijas rādītāju (piemēram, fibrinogēna līmeņa un antitrombīna III (AT III) deficīta pazemināšanās) izmaiņas var būt izteiktākas.

Vinkristīna ievadīšana tieši pirms vai vienlaicīgi ar pegaspargāzi var palielināt pegaspargāzes toksicitāti. Oncaspar ievadīšana pirms vinkristīna ievadīšanas var palielināt vinkristīna neirotoksicitāti. Tādēļ, lai mazinātu toksicitāti, vinkristīns jālieto vismaz 12 stundas pirms Oncaspar ievadīšanas.

Pegaspargāzes hepatotoksicitātes dēļ, kas savukārt var ietekmēt perorālo kontracepcijas līdzekļu aknu klīrensu, nevar izslēgt netiešu mijiedarbību starp pegaspargāzi un perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ Oncaspar lietošana vienlaikus ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto cita metode, nevis perorālie kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga vakcinācija ar dzīvām vakcīnām var paaugstināt smagu infekciju risku, kas saistīts ar pegaspargāzes imūnsupresīvo aktivitāti, kā arī pamatslimības klātbūtni un kombinēto ķīmijterapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc vakcinācija ar dzīvām vakcīnām jāveic ne agrāk kā 3 mēnešus pēc visas pretleikozes ārstēšanas pārtraukšanas.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Oncaspar terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas vīriešiem un sievietēm jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Tā kā nevar izslēgt netiešu perorālās kontracepcijas līdzekļu un pegaspargāzes mijiedarbību, šādā klīniskajā situācijā perorālie kontracepcijas līdzekļi netiek uzskatīti par pietiekami drošiem. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto citi kontracepcijas līdzekļi, nevis perorālie līdzekļi (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Dati par L-asparagināzes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti, un dati par Oncaspar lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Reproductivitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot pegaspargāzi, nav veikti, bet pētījumi ar dzīvniekiem pierāda L-asparagināzes teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šī iemesla un farmakoloģisko īpašību dēļ Oncaspar nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar pegaspargāzi.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegaspargāze izdalās mātes pienā. Ņemot vērā zāļu farmakoloģiskās īpašības, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti. Drošuma apsvērumu dēļ Oncaspar terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt pirms Oncaspar terapijas pārtraukšanas.

##### Fertilitāte

Pētījumi par pegaspargāzes ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Oncaspar būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuri ārstēti ar Oncaspar un citiem ķīmijterapijas medikamentiem, ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: miegainība, apjukums, reibonis, sinkope, krampji.

Pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr lieto Oncaspar, ja viņiem rodas šīs vai citas nevēlamas blakusparādības, kas var ietekmēt viņu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas no pētījumu datiem un pēcreģistrācijas pieredzes par Oncaspar lietošanu ALL pacientiem. Drošuma profils ir balstīts uz randomizētiem, kontrolētiem, prospektīviem, atklātiem daudzcentru pētījumiem, kuros Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> devu ievadīja intravenozi kā salīdzinošo terapiju (pētījumi DFCI 11-001 un AALL07P4). Turklāt drošuma profila noteikšanā tika ņemti vērā arī Oncaspar pētījumi, izmantojot intramuskulāro ievadīšanas veidu (pētījumi CCG-1962 un CCG-1991) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ar Oncaspar (novērotas vismaz 2 pētījumos ar >10% biežumu) bija šādas: paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija un febrila neitropēnija.

Visbiežāk sastopamās smagās nevēlamās blakusparādības ar Oncaspar (3. vai 4. pakāpe), kas novērotas pētījumos DFCI 11-001 un AALL07P4 ar biežumu >5%, bija šādas: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, febrila neitropēnija, hiperglikēmija, paaugstināts lipāzes līmenis un pankreatīts.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības un to biežums ir norādīts 1. tabulā. Biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000), un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### 1.tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar Oncaspar terapiju

MedDRA orgānu sistēmu standarta klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži: infekcijas, sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: febrila neitropēnija Bieži: anēmija, koagulopātija Nav zināmi: kaulu smadzeņu darbības nomākums
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: paaugstināta jutība, nātrene, anafilaktiska reakcija Nav zināmi: anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: samazināta apetīte, hiperglikēmija Bieži: hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija Nav zināmi: diabētiskā ketoacidoze, hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi	Nav zināmi: apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: krampji, perifēra motorā neiropātija, sinkope Reti: atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms Nav zināmi: miegainība, trīce*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: embolija** Bieži: tromboze*** Nav zināmi: cerebrivaskulāri traucējumi, asiņošana, augšējā sagitālā sinusa tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Bieži: hipoksija

MedDRA orgānu sistēmu standarta klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži: infekcijas, sepse
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: pankreatīts, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša Bieži: vemšana, stomatīts, ascīts Reti: nekrotizējošs pankreatīts, hemorāģisks pankreatīts Nav zināmi: aizkuņģa dziedzera pseidocista, parotīts*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: hepatotoksicitāte, aknu taukainā deģenerācija Reti: aknu nekroze, dzelte, holestāze, aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži: izsitumi Nav zināmi: toksiska epidermas nekrolīze*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: sāpes ekstremitātēs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nav zināmi: akūta nieru mazspēja*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nav zināmi: drudzis
Izmeklējumi	Ļoti bieži: ķermeņa masas samazināšanās, hipoalbuminēmija, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, hipertrigliceridēmija, pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs  Bieži: pagarināts protrombīna laiks, paaugstināta starptautiskā normalizētā attiecība, hipokalēmija, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, hipofibrinogenēmija, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis  Nav zināmi: paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, antivielas pret pegaspargāzi, samazināts neitrofilo leukocītu skaits, samazināts trombocītu skaits, hiperamoniēmija

\* Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas saistībā ar cita veida asparagināzēm šajā klasē

\*\* Plaušu embolijas, venozās trombozes, ekstremitāšu venozās trombozes un virspusēja tromboflebīta gadījumi tika novēroti pētījumā DFCI 11-001

\*\*\* Paskaidrojums: CNS tromboze

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības tika novērotas saistībā ar asparagināzes terapiju. Lai gan šīs blakusparādības netiek saistītas konkrēti ar pegaspargāzes lietošanu, tās var rasties, lietojot Oncaspar.

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Oncaspar var izraisīt vieglu vai vidēji smagu mielosupresiju, kā arī var ietekmēt visas trīs asins šūnu līnijas.

Apmēram puse no visiem smagas pakāpes asiņošanas un trombozes gadījumiem ietekmē galvas smadzeņu asinsvadus, kas var izraisīt, piemēram, insultu, krampjus, galvassāpes vai samaņas zudumu.

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

Oncaspar var izraisīt centrālās nervu sistēmas darbības traucējumus, kas izpaužas kā krampji un retāk kā apjukums un miegainība (vieglas pakāpes apziņas traucējumi).

Retos gadījumos var rasties atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms.

Ļoti retos gadījumos ir aprakstīta viegla trīce pirkstos.



### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Apmēram pusei pacientu rodas vieglas vai vidēji smagas kuņģa-zarnu trakta reakcijas, piemēram, ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, krampji vēderā, caureja un ķermeņa masas zudums. Bieži var rasties akūts pankreatīts. Saņemti atsevišķi ziņojumi par pseidocistas veidošanos (līdz četriem mēnešiem pēc pēdējās terapijas devas).

Hemorāģisks vai nekrotizējošs pankreatīts rodas reti. Saistībā ar L-asparagināzes terapiju ir ziņots par vienu pankreatīta gadījumu vienlaicīgi ar akūtu parotītu. Atsevišķos gadījumos ir ziņots par hemorāģisku vai nekrotizējošu pankreatītu ar letālu iznākumu.

Oncaspar terapijas laikā un pēc tās beigām var paaugstināties amilāzes līmenis serumā.

### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

Ārstējoties ar L-asparagināzi saturošu shēmu, retos gadījumos var attīstīties akūta nieru mazspēja.

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Uz ādas var veidoties alerģiskas reakcijas. Saistībā ar L-asparagināzi ir aprakstīts viens toksiskas epidermas nekrolīzes (Laiela sindroma) gadījums.

### *Endokrīnās sistēmas traucējumi*

Bieži tiek novērotas aizkuņģa dziedzera endokrīnās funkcijas izmaiņas, kas izpaužas galvenokārt patoloģiska glikozes metabolisma veidā. Saņemti ziņojumi gan par diabētiskās ketoacidozes, gan hiperosmolāras hiperglikēmijas gadījumiem, kas parasti ir reakcija uz insulīna ievadīšanu.

### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Novēroja lipīdu līmeņa serumā izmaiņas, un lipīdu līmeņa serumā rādītāju izmaiņas, vairumā gadījumu bez klīniskiem simptomiem, ir ļoti bieži.

Regulāri rodas no devas neatkarīga urīnvielas līmeņa serumā paaugstināšanās, kas gandrīz vienmēr ir prerenālā metabolisma traucējumu pazīme.

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Pēc injekcijas var rasties drudzis, kas parasti izzūd spontāni.

### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Tika noteiktas specifiskas antivielas pret pegaspargāzi; retos gadījumos tās bija saistītas ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tika ziņots arī par neitralizējošām antivielām, kas samazina klīnisko efektivitāti.

Terapijas laikā var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret Oncaspar, tai skaitā dzīvību apdraudoša anafilakse, angioedēma, lūpu pietūkums, acu pietūkums, eritēma, pazemināts asinsspiediens, bronhu spazmas, aizdusa, nieze un izsitumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Izmaiņas aknu funkcionālajos rādītājos ir bieži. Bieži novēro no devas neatkarīgu transamināžu līmeņa serumā un bilirubīna līmeņa serumā paaugstināšanos.

Ļoti bieži var novērot tauku izgulsnēšanos aknās. Reti ir ziņots par holestāzi, dzelti, aknu šūnu nekrozi un aknu mazspēju ar letālu iznākumu.

Olbaltumvielu sintēzes traucējumi var izraisīt olbaltumvielu līmeņa serumā pazemināšanos.

Ārstēšanas laikā vairumam pacientu ir no devas neatkarīga albumīna līmeņa serumā pazemināšanās.

Blakusparādību veidi, lietojot Oncaspar, ir līdzīgi tiem, kas novēroti, izmantojot natīvu nepegilēto L-asparagināzi (piemēram, natīvu *E. coli* asparagināzi).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Saistībā ar Oncaspar lietošanu ir saņemti ziņojumi par netišas pārdozēšanas gadījumiem. Pēc pārdozēšanas novēroja paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, izsitumus un hiperbilirubinēmiju. Specifiska pārdozēšanas farmakoloģiskā ārstēšana nav pieejama. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādību pazīmes un simptomi, un jānodrošina atbilstoša simptomātiska un uzturoša ārstēšana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulējošie līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATKĶ kods: L01XX24

#### Darbības mehānisms

L-asparagināzes darbības mehānisms ir aminoskābes L-asparagīna enzimātiska sašķelšana par asparagīnskābi un amonjaku. L-asparagīna līmeņa asins samazināšanās izraisa olbaltumvielu sintēzes, DNS sintēzes un RNS sintēzes inhibīciju, it īpaši leukēmiskos blastos, kas nespēj sintezēt L-asparagīnu un līdz ar to nonāk apoptozē.

Turpretī normālās šūnas spēj sintezēt L-asparagīnu, tāpēc tās mazāk ietekmē tā straujais izsīkums ārstēšanas ar enzīmu L-asparagināzi laikā. Pegilēšana nemaina L-asparagināzes enzimātiskās īpašības, bet tā ietekmē enzīma farmakokinētiku un imunogenitāti.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

L-asparagināzes pretleikozes iedarbība ir saistīta ar ilgstošu L-asparagīna izsīkumu asinīs un cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). Oncaspar farmakodinamiskā (FD) ietekme tika novērtēta pēc intramuskulāras (pētījums CCG-1962) un intravenozas (pētījums AALL07P4) ievadīšanas.

Pētījumā CCG-1962 Oncaspar FD iedarbību novērtēja, izmantojot asparagīna sērijveida mērījumus serumā (n=57) un CSŠ (n=50) pirmreizēji diagnosticētiem bērniem ar standarta riska ALL, kas saņēma trīs intramuskulāras Oncaspar devas (2500 vienības/m<sup>2</sup> ĶVL), vienu katrā indukcijas ārstēšanas fāzē un divas aizkavētas intensificētas ārstēšanas fāzēs. 4. dienā pēc pirmās indukcijas terapijas devas novēroja asparagīna koncentrācijas samazināšanos serumā, un 10. dienā pēc devas sasniedza acīmredzami zemāko līmeni. Aptuveni 1 μm asparagīna koncentrācija serumā saglabājās aptuveni 3 nedēļas. Asparagīna koncentrācija samazinājās līdz <3 μm, kad asparagināzes aktivitāte bija >0,1 V/ml. CSŠ asparagīna koncentrācija 2,3 μm pirms terapijas samazinājās līdz 1,1 μm 7. indukcijas terapijas dienā un līdz 0,6 μm 28. indukcijas terapijas dienā (skatīt sadaļu Klīniskā efektivitāte un drošums).

Pētījumā AALL07P4 Oncaspar farmakodinamiskā iedarbība tika novērtēta 47 novērtējamām pētījuma personām ar augsta riska B-prekursora ALL, kas saņēma Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL intravenozās devas indukcijas un konsolidācijas terapijas laikā. L-asparagīna koncentrācija plazmā samazinājās zem kvantifikācijas pārbaudes robežas 24 stundu laikā pēc Oncaspar indukcijas terapijas un pirmās konsolidācijas terapijas devas, un samazinājums tika uzturēts aptuveni divas nedēļas. 4. dienā pēc indukcijas terapijas devas samazinājās CSŠ asparagīna koncentrācija, un tā bija lielā mērā nenosakāma 18. dienā pēc devu lietošanas.

Ņemot vērā rezultātus no šiem diviem pētījumiem, Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> KVL deva, kas ievadīta intramuskulāri (CCG-1962) un intravenozi (AALL07P4) uztur L-asparagīna samazinājumu aptuveni divas nedēļas pēc devu lietošanas.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Oncaspar efektivitāti un drošumu novērtēja, pamatojoties uz triju klīnisko pētījumu datiem, kuros Oncaspar šķīdums injekcijām/infūzijām tika lietots ALL pirmās izvēles terapijā:

pētījumā CCG-1962 – standarta riska ALL pacientiem; pētījumā AALL07P4 – augsta riska ALL pacientiem; pētījumā DFCI 11-001 uzņēma gan standarta, gan augsta riska ALL pacientus.

Oncaspar efektivitāte pacientiem ar diagnosticētu ALL ar recidivējošu/refraktāru slimību un iepriekšēju klīniski alergisku reakciju pret natīvo *E. coli* L-asparagināzi anamnēzē pamatojās uz apvienotiem datiem par 94 pacientiem sešos atklātos pētījumos [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 un ASP-001C/003C].

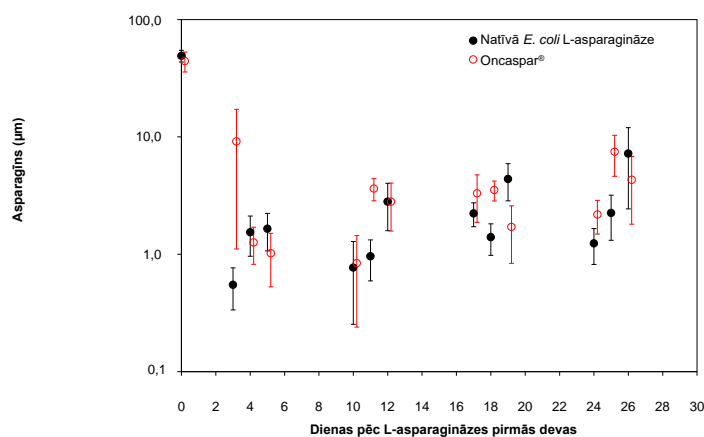
### Pirmā izvēle (ALL pacienti bez paaugstinātas jutības) un natīva *E. coli* L-asparagināze

Oncaspar lietošanas drošumu un efektivitāti novērtēja atklātā, daudzcentru, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā (pētījums CCG-1962). Šajā pētījumā 118 bērni vecumā no 1 līdz 9 gadiem ar iepriekš neārstētu standarta riska ALL tika randomizēti attiecībā 1:1 Oncaspar vai natīvas *E. coli* L-asparagināzes lietošanai kombinētas terapijas ietvaros. Oncaspar ievadīja intramuskulāri 2500 vienības/m<sup>2</sup> KVL devā 4 nedēļu indukcijas terapijas fāzes 3. dienā un abu 8 nedēļu atliktās intensifikācijas (DI – *Delayed Intensification*) terapijas fāžu 3. dienā. Natīvās *E. coli* L-asparagināzi ievadīja intramuskulāri 6000 vienības/m<sup>2</sup> KVL devā trīs reizes nedēļā – kopumā 9 devas indukcijas terapijas laikā un kopumā 6 devas katrā atliktās intensifikācijas terapijas fāzē.

Primārā efektivitātes noteikšana pamatojās uz līdzīga asparagīna līmeņa izsīkuma (apjomā un ilgumā) demonstrāciju Oncaspar un natīvās *E. coli* L-asparagināzes grupās. Protokolā noteiktais mērķis bija asparagīna līmeņa koncentrācijas  $\leq 1$   $\mu\text{m}$  serumā sasniegšana. Pacientu īpatsvars ar šāda līmeņa izsīkumu abās grupās pētījuma visās 3 ārstēšanas fāzēs protokolā noteiktajos laika atskaites punktos bija līdzīgs.

Visās ārstēšanas fāzēs asparagīna koncentrācija serumā samazinājās 4 dienu laikā pēc pirmās asparagināzes devas ievadīšanas terapijas fāzē un saglabājās zema aptuveni 3 nedēļas gan Oncaspar, gan natīvās *E. coli* L-asparagināzes grupā. Asparagīna koncentrācijas serumā vērtības indukcijas terapijas fāzē ir redzamas 1. attēlā. Asparagīna koncentrācijas serumā izsīkuma modeļi 2 atliktās intensifikācijas terapijas fāzēs ir līdzīgi asparagīna koncentrācijas serumā izsīkuma modelim indukcijas terapijas fāzē.

### **1. attēls. Vidējā ( $\pm$ standarta kļūda) asparagīna koncentrācija serumā indukcijas fāzes laikā pētījumā CCG-1962.**



Piezīme: Oncaspar (2500 vienības/m<sup>2</sup> ҠVL intramuskulāri) ievadīja 4 nedēļu indukcijas terapijas fāzes 3. dienā. Natīvā *E. coli* L-asparagināzi (6000 vienības/m<sup>2</sup> ҠVL intramuskulāri) ievadīja 3 reizes nedēļā 9 devas indukcijas terapijas laikā.

CSS asparagīna koncentrācijas rādītāji tika noteikti 50 pacientiem indukcijas terapijas fāzes laikā. Cerebrospinālajā šķidrumā asparagīna koncentrācija samazinājās no 3,1 μm, kas ir vidējā koncentrācija pirms terapijas, līdz 1,7 μm 4. ± 1 dienā un līdz 1,5 μm 25. ± 1 dienā pēc Oncaspar ievadīšanas. Šie rezultāti bija līdzīgi tiem, ko novēroja natīvās *E. coli* L-asparagināzes terapijas grupā.

Dzīvildzes bez slimības pazīmēm (*event-free survival* – EFS) rādītāji Oncaspar un natīvās *E. coli* L-asparagināzes grupā ir apkopoti 2. tabulā; pētījumā CCG-1962 nebija paredzēts izvērtēt dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju atšķirības.

## 2. tabula. 3, 5 un 7 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāji (pētījums CCG-1962)

	Oncaspar	Natīvā <i>E. coli</i> L-asparagināze
3 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs, % (95% TI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs, % (95% TI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs, % (95% TI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Pētījumā CCG-1962 biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, tai skaitā divi dzīvībai bīstamas infekcijas gadījumi (1 pacients katrā grupā). Kopumā abās ārstēšanas grupās 3. un 4. smaguma pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība un veids bija līdzīgi. Diviem pacientiem Oncaspar grupā atliktās intensifikācijas terapijas (*Delayed Intensification* – DI) laikā radās alerģiskas reakcijas – DI Nr. 1 (1. smaguma pakāpes alerģiska reakcija un 3. smaguma pakāpes nātrene).

Tika veikts arī pilotpētījums, kurā iesaistīja pacientus no 1 līdz <31 gada vecumam ar pirmreizēji diagnosticētu augsta riska B-prekursora ALL (pētījums AALL07P4). Tas bija atklāts, kontrolēts, randomizēts pētījums, kurā salīdzināja izpētes pegilētas asparagināzes preparāta lietošanu ar Oncaspar kā vairāku vielu ķīmijterapijas komponentu ALL pirmās izvēles terapijā. Leikocītu (*White blood Cells* – WBC) kritēriji bija: a) vecums 1–10 gadi: WBC ≥50 000/μl; b) vecums 10–30 gadi: jebkādi WBC rādītāji; c) iepriekšēja steroīdu terapija: jebkādi WBC rādītāji. Pacientiem nebija atļauta iepriekšēja citotoksiska ķīmijterapija, izņemot steroīdus un intratekālu citarabīna lietošanu. Kopumā šajā pētījumā tika iesaistīti 166 pacienti – 54 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ҠVL un 111 pacienti tika randomizēti izpētes pegilētas asparagināzes preparāta lietošanai. Oncaspar ievadīja intravenozi 2500 vienības/m<sup>2</sup> ҠVL devā indukcijas, konsolidācijas, aizkavētas intensifikācijas un pagaidu uzturošas terapijas fāzes laikā pacientiem ar augsta riska ALL, kas saņēma paplašinātu Berlīnes–Frankfurtes–Minsteres terapiju. Oncaspar terapijas grupas pacientu ar novērtējamās minimālās reziduālās slimības (MRS) negatīvā statusa (<0,1% leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs) procentuālā vērtība 29. dienā bija 80% (40/50). Pēc 4 gadiem dzīvildzes bez slimības pazīmēm un kopējās dzīvildzes rādītājs Oncaspar terapijas grupā bija attiecīgi 81,8% [95% TI 62,9–91,7%] un 90,4% [95% TI 78,5–95,9%]. Kopumā grupā, kas saņēma Oncaspar, visu smaguma pakāpju paaugstinātas jutības reakciju sastopamība bija 5,8%, anafilaktisko reakciju sastopamība — 19,2% un pankreatīta sastopamība — 7,7%. 3. vai augstākas smaguma pakāpes febrilās neitropēnijas sastopamība bija 15,4%.

Pētījums DFCI 11-001, ko veic Danas Fārberes vēža institūts (Dana-Farber Cancer Institute — DFCI), ir notiekošs, aktīvi kontrolēts, randomizēts daudzcentru pētījums par intravenozi ievadāmu izpētes pegilētu asparagināzes produkta *salīdzinājumā ar Oncaspar bērniem un pusaudžiem no*

1 līdz <22 gadiem ar pirmreizēji diagnosticētu ALL, kas ārstēti ar DFCI ALL konsorcijs terapijas pamatu. Kopumā tika randomizēti 239 pacienti, no kuriem 237 tika ārstēti ar pētījuma zālēm (146 vīrieši un 91 sievietes), no tiem 119 pacienti (115 ar ALL diagnozi) tika ārstēti ar Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup>. Zāles ievadīja indukcijas (7. dienu) terapijas laikā, un pēc tam ik pēc 2 nedēļām — kopumā 30 nedēļas pēc indukcijas terapijas. Pacientu randomizācija tika stratificēta, ņemot vērā riska grupu (standarta / augsts / ļoti augsts risks), tostarp gan B, gan T šūnu ALL. Oncaspar grupas pacientu ar novērtējamu zemu gala indukcijas MRS (<0,001 nosakāma slimība) 32. dienā procentuālā vērtība bija 87,9% (80/91). Viena gada rādītājs dzīvildzei bez slimības izpausmēm bija 98,0 [95% CI 92,3, 99,5]; viena gada kopējā dzīvildze bija 100 [95% CI 100, 100] šajā pētījumā.

#### ALL pacienti ar paaugstinātu jutību pret natīvo *E. coli* L-asparagināzi

Sešos atklātos pētījumos novērtēja Oncaspar lietošanu recidivējošas/refraktāras hematoloģiskas slimības ārstēšanā. Šajos pētījumos Oncaspar kopumā lietoja 94 pacienti ar ALL diagnozi un iepriekšēju klīniski alerģisku reakciju pret natīvo *E. coli* L-asparagināzi anamnēzē. Viens pacients intravenozi saņēma Oncaspar devas 250 un 500 vienības/m<sup>2</sup> ĶVL. Pārējie pacienti tika ārstēti ar 2000 vai 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL devu, ko ievadīja intramuskulāri vai intravenozi. Pacienti saņēma Oncaspar monoterapijā vai kombinācijā ar vairāku vielu ķīmijterapiju. Kopumā piecos analizētajos pētījumos no 65 ALL pacientiem, kas lietoja Oncaspar, izmantojot augstāko terapeitisko atbildes reakciju visa pētījuma laikā, pilnīgu remisiju novēroja 30 pacientiem (46%), daļēju remisiju 7 pacientiem (11%) un hematoloģisko rādītāju uzlabošanu 1 pacientam (2%). Citā pētījumā no 29 ALL pacientiem ar paaugstinātu jutību, kas lietoja Oncaspar, 11 pacientiem novērtēja atbildes reakciju indukcijas terapijas laikā. No tiem 3 pacienti (27%) sasniedza pilnīgu remisiju un 1 pacientam (9%) bija daļēja remisija, 1 pacientam (9%) novēroja hematoloģisko rādītāju uzlabošanu un 2 pacientiem (18%) novēroja terapeitisku efektivitāti. Terapeitiskā efektivitāte tika definēta kā klīniskā stāvokļa uzlabošanās, kas neatbilst cita labvēlīga iznākuma kritērijiem. Uzturošās terapijas fāzes laikā novērtēja 19 pacientus, no kuriem 17 pacienti (89%) sasniedza pilnīgu remisiju un 1 pacientam (5%) novēroja terapeitisku efektivitāti.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Oncaspar farmakokinētikas īpašības pamatojās uz asparagināzes aktivitāti, ko noteica ar enzīmu testu, pēc intramuskulāras (CCG-1962) un intravenozas (AALL07P4, DFCI 11-001) ievadīšanas.

Pētījumā CCG-1962 vidējā asparagināzes aktivitāte sasniedza maksimālo vērtību 1 V/ml 5. dienā pēc injekcijas. Vidējais pusperiods pēc absorbcijas no injekcijas vietas bija 1,7 dienas, un eliminācijas pusperiods bija 5,5 dienas. Izklīdes apjoms stabilā stāvoklī un klīrens tika aplēsts attiecīgi pie 1,86 l/m<sup>2</sup> un 0,169 l/m<sup>2</sup> dienā.

Pētījumā AALL07P4 FK parametri pēc vienas 2500 V/m<sup>2</sup> intravenozās devas indukcijas terapijas laikā tika aprēķināti, izmantojot no modeļa neatkarīgu FK analīzi no secīgiem plazmas paraugiem, un dati ir atspoguļoti 3. tabulā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Oncaspar AUC C<sub>max</sub> ir ar tendenci zemākā līmenī vīriešiem, pacientiem ar lielāku ĶVL un pacientiem >10 gadiem. Indukcijas terapijas laikā pēc vienas Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> intravenozās devas asparagināzes aktivitāte ≥0,1 V/ml tika uzturēta līdz 18 dienām pēc devas 95,3% pacientu.

### 3. tabula. Farmakokinētiskie parametri pēc vienas Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL intravenozās devas indukcijas terapijas laikā (N = 47; pētījums AALL07P4)

FK parametrs	Aritmētiskā vidējā vērtība (SD)
C <sub>max</sub> (mV/ml)*	1638 (459,1)
T <sub>max</sub> (stunda)*	1,25 (1,08, 5,33) <sup>†</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (mV·diena/ml)*	14 810 (3555)
AUC <sub>0-∞</sub> (mV·diena/ml) <sup>†</sup>	16 570 (4810)
t <sub>1/2</sub> (diena) <sup>†</sup>	5,33 (2,33)
CL (l/diena) <sup>†</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>†</sup>	1,95 (1,13)

\* N = 47 novērtējamās pētījuma personas.

<sup>†</sup> Vidējā vērtība (10., 90. procentīle).

---

<sup>†</sup> N = 46 novērtējamās pētījuma personas.

Pētījumā DFCI 11-001 asparagināzes aktivitātes novērtējumi tika veikti pēc vienas Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ҠVL intravenozas devas indukcijas terapijas laikā un ik pēc divām nedēļām terapijas laikā pēc indukcijas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Indukcijas terapijas laikā asparagināzes aktivitāte  $\geq 0,1$  V/ml plazmā tika uzturēta 93,5% pacientu 18 dienas pēc zāļu ievadīšanas. Fāzē pēc indukcijas terapijas zema (minimālā) asparagināzes aktivitāte virs 0,4 V/ml tika uzturēta 100% pacientu no 7. nedēļas līdz 25. nedēļai. Šie rezultāti norāda, ka, ievadot Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ҠVL kā vienu un atkārtotu devu ik pēc divām nedēļām, klīniski nozīmīga asparagināzes aktivitāte tiek uzturēta visu devu lietošanas intervālu (t. i., divas nedēļas).

Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu ALL saņēma vienreizēju intramuskulāro Oncaspar injekciju (2500 V/m<sup>2</sup> ҠVL) vai no *E. coli* iegūtas natīvās asparagināzes devu (25 000 V/m<sup>2</sup> ҠVL), vai no *Erwinia* iegūtas asparagināzes devu (25 000 V/m<sup>2</sup> ҠVL). Oncaspar plazmas eliminācijas pusperiods bija statistiski nozīmīgi ilgāks (5,7 dienas) nekā no *E. C oli* iegūtas natīvās asparagināzes plazmas eliminācijas pusperiods (1,3 dienas) un no *Erwinia* iegūtas asparagināzes plazmas eliminācijas pusperiods (0,65 dienas). Leikēmisko šūnu tūlītējā bojāeja *in vivo*, nosakot pēc rodāmīna fluorescences, bija vienāda visiem trīs L-asparagināzes preparātiem.

ALL pacienti ar vairākiem slimības recidīviem tika ārstēti vai nu ar Oncaspar, vai no *E. coli* iegūtas natīvās asparagināzes indukcijas terapijas ietvaros. Oncaspar devu 2500 V/m<sup>2</sup> ҠVL ievadīja intramuskulāri 1. un 15. indukcijas terapijas dienā. Oncaspar vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas pacientiem bez paaugstinātas jutības bija 8 dienas (AUC 10,35 V/ml/dienā), bet pacientiem ar paaugstinātu jutību – 2,7 dienas (AUC 3,52 V/ml/dienā).

#### Īpašās populācijas

Kontrolētie pētījumi netika paredzēti, lai oficiāli novērtētu Oncaspar farmakokinētiku īpašās populācijās. Oncaspar populācijas farmakokinētiskā novērtēšana, ņemot vērā datus, kas iegūti no pētījumiem AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) un CCG-1962 (i.m.), uzrādīja, ka klīrenss (lineārais un piesātinātais) palielinājās aptuveni proporcionāli ҠVL un izkliedes apjoms palielinājās nedaudz vairāk proporcionāli ҠVL. Šajā analīzē netika novērotas statistiski nozīmīgas FK īpašību atšķirības vīriešiem un sievietēm.

Nav novērtēta nieru un aknu darbības traucējumu uz Oncaspar FK. Tā kā pegaspargāze ir olbaltumviela ar augstu molekulāro masu, tā netiek izvadīta caur nierēm, tāpēc nav paredzamas Oncaspar farmakokinētikas izmaiņas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Tā kā proteolītiskie enzīmi, kas nosaka Oncaspar metabolismu, plaši izplatās audos, precīza aknu nozīme procesā nav zināma; tomēr jebkādi aknu darbības traucējumi, kas varētu izraisīt klīniski nozīmīgas Oncaspar lietošanas problēmas, nav paredzami.

Dati par gados vecākiem pacientiem nav pieejami.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Akūtā toksicitāte

Tikai ļoti lielas pegaspargāzes devas, ko ievadīja pelēm intraperitoneāli vienas devas veidā (25 000–100 000 V/kg ķermeņa masas), izraisīja nāvi 14% ārstēto peļu. Tādu pašu devu lietošanas gadījumā novēroja vieglu hepatotoksicitāti. Nevēlamās blakusparādības bija ķermeņa masas zudums, piloerēcija un samazināta aktivitāte. Samazināts liesas svars var liecināt par iespējamu terapijas imūnsupresīvo ietekmi.

Gan žurkām, gan suņiem bija laba pegaspargāzes panesamība, ja to injicē intravenozi vienas devas līdz 500 V/kg ķermeņa masas.

#### Atkārtotu devu toksicitāte

4 nedēļu pētījumā ar žurkām, kas ārstētas ar 400 V/kg/dienā pegaspargāzes devas ievadīšana intraperitoneāli izraisīja barības uzņemšanas un ķermeņa masa samazināšanos, salīdzinot ar kontroles grupu.

3 mēnešu pētījumā ar pelēm pegaspargāzes devu līdz pat 500 V/kg ievadīšana intraperitoneāli vai intramuskulāri izraisīja nelielas hepatocelulārās izmaiņas tikai ievadot intraperitoneāli lielākās devas.

Īslaicīgu ķermeņa masas palielināšanās apturēšanu un pagaidu kopējā leikocītu skaita samazināšanos novēroja suņiem, kas tika ārstēti ar 1200 V/kg pegaspargāzes reizi nedēļā 2 nedēļas. Vienam no četriem suņiem novēroja arī glutamāta-piruvāta transamināzes (SGPT) paaugstināšanos serumā.

#### Imunogenitāte

12 nedēļu ilgā pētījumā ar pelēm, kurā pegaspargāzi ievadīja intramuskulāri vai intraperitoneāli reizi nedēļā 10,5 V devā katrai pelei, imunogēnisku atbildes reakciju nenovēroja.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi saistībā ar pegaspargāzes lietošanu nav veikti.

L-asparagināzes embriotoksicitātes pētījumos parādīja teratogēno ietekmi žurkām, ko no 6. līdz 15. grūsnības dienai ārstēja ar teratogēnas ietekmes NOEL (devas līmenis, kuru lietojot nenovēro ietekmi - *No Observed Effect Level*) intravenozi ievadītu 300 V/kg devu. Trušiem 50 vai 100 V/kg intravenozi ievadītas devas 8. un 9. grūsnības dienā izraisīja dzīvotspējīgus augļus ar iedzimtām anomālijām: devas līmenis, kuru lietojot nenovēro ietekmi (NOEL), nav noteikts. Lietojot devas terapeitiskās devas amplitūdā, novēroja vairākas patoloģijas un embrioletaļu ietekmi. Pētījumi par ietekmi uz fertilitāti un perinatālo un postnatālo attīstību nav veikti.

#### Kancerogenitāte, mutagenitāte, fertilitāte

Pegaspargāzes kancerogenitātes vai ietekmes uz fertilitāti dzīvniekiem ilgtermiņa pētījumi nav veikti.

Pegaspargāze nebija mutagēna Eimsa testā, izmantojot *Salmonella typhimurium* celmus.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts  
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts  
Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons:  
8 mēneši.

Lietošanai gatava šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 48 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai gatavā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, bet parasti uzglabāšanai nevajadzētu būt ilgākai par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un pārbaudītos aseptiskos apstākļos.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesasaldēt.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

5 ml šķīdums flakonā (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (gumijas) un ar noņemamu vāciņu (alumīnija).  
Iepakojumā ir 1 flakons.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Saskare ar šīm zālēm var izraisīt kairinājumu. Tāpēc, lietojot un ievadot šķīdumu, jāievēro īpaša piesardzība. Nedrīkst pieļaut tvaiku ieelpošanu un saskari ar ādu un gļotādu, it īpaši ar acīm. Saskares gadījumā skalot ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

Šķīdumu pirms intravenozas injekcijas var atšķaidīt ar 5% glikozes vai 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nelietot, ja šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.  
Nekratīt.

Oncaspar ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1070/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 20. novembris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Oncaspar 750 V/ml pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 3750 vienības (V)\*\* pegaspargāzes (*pegaspargase*)\*.  
Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 750 V pegaspargāzes (750 V/ml).

\* Aktīvā viela ir no *Escherichia coli* atvasinātas L-asparagināzes kovalents konjugāts ar monometoksipolietilēna glikolu.

\*\* Viena vienība ir definēta kā tā enzīma daudzums, kas nepieciešams, lai izdalītu 1 μmol amonjaka minūtē pie pH 7,3 un 37 °C temperatūrā.

Šo zāļu iedarbīgumu nedrīkst salīdzināt ar kāda cita tās pašas terapeitiskās grupas pegilēta vai nepegilēta proteīna iedarbīgumu. Papildinformāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai.  
Balts vai pelēkbalts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Oncaspar ir indicēts kā pretaudzēju kombinētas terapijas sastāvdaļa akūtas limfocitāro leikēmijas (ALL) gadījumā pediatrijas pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam un pieaugušiem pacientiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Oncaspar drīkst ordinēt un ievadīt ārsti un/vai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretaudzēju līdzekļu lietošanā. Zāles drīkst ievadīt tikai slimnīcā, kurā ir pieejams atbilstošs reanimācijas aprīkojums. Zāļu lietošanas laikā pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

Oncaspar parasti ievada kā kombinētās ķīmijterapijas protokola daļu kopā ar citiem pretaudzēju līdzekļiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu).

#### Pediatriiskie pacienti un pieaugušie ≤ 21 gada vecumā

Ieteicamā deva pacientiem, kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL) ir  $\geq 0,6 \text{ m}^2$  un kuri ir  $\leq 21$  gada vecumā, ir 2500 V pegaspargāzes (atbilst 3,3 ml Oncaspar)/ $\text{m}^2$  ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 14 dienām.

Bērniem, kuru ķermeņa virsmas laukums ir  $< 0,6 \text{ m}^2$ , ir jāsaņem 82,5 V pegaspargāzes (atbilst 0,1 ml Oncaspar)/kg ķermeņa masas ik pēc 14 dienām.

### Pieaugušie (>21 gada vecumā)

Ja vien nav ordinēts citādi, ieteicamā deva pieaugušajiem >21 gada vecumā ir 2000 V pegaspargāzes (atbilst 2,67 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma ik pēc 14 dienām.

Terapiju var kontrolēt, pamatojoties uz zemāko asparagināzes aktivitāti serumā, ko nosaka pirms nākamās pegaspargāzes ievadīšanas. Ja asparagināzes aktivitātes vērtības nesasniedz mērķa līmeni, jāapsver pāreja uz cita asparagināzes preparāta lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### Nieru darbības traucējumi

Pegaspargāze ir olbaltumviela ar augstu molekulāro masu, tā netiek izvadīta caur nierēm, tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

#### Gados vecāki cilvēki

Pieejami ierobežoti dati par pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

### Lietošanas veids

Oncaspar var ievadīt intramuskulāras (i.m.) injekcijas vai arī intravenozas (i.v.) infūzijas veidā. Ja ir jāievada mazāks tilpums, ieteicams izmantot intramuskulāro ievadīšanas ceļu. Ja Oncaspar ievada intramuskulāras injekcijas veidā, vienā vietā injicētais tilpums nedrīkst pārsniegt 2 ml bērniem un pusaudžiem un 3 ml pieaugušajiem. Ja ievada lielāku tilpumu, deva ir jāsadala un jāievada vairākās injekcijas vietās.

Oncaspar intravenozās infūzijas parasti ievada 1–2 stundu laikā 100 mililitros nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 5% glikozes šķīduma.

Atšķaidīto šķīdumu var ievadīt kopā ar jau izmantoto nātrija hlorīda 9 mg/ml vai 5% glikozes infūziju. Oncaspar ievadīšanas laikā neievadiet citas zāles, izmantojot vienu intravenozo sistēmu.

Ieteikumus par šo zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Smagi aknu darbības traucējumi (bilirubīns >3 reizes virs normas augšējās robežas [NAR]; transamināzes >10 reizes NAR).

Smaga tromboze anamnēzē iepriekšējās L-asparagināzes terapijas laikā.

Pankreatīts anamnēzē, tostarp pankreatīts, kas saistīts ar iepriekšēju L-asparagināzes terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas hemorāģiskas komplikācijas anamnēzē iepriekšējās L-asparagināzes terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, precīzi jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Asparagināzes antivielas

Antiasparagināzes antivielu parādīšanās var būt saistīta ar zemiem asparagināzes aktivitātes līmeņiem, ko izraisa šo antivielu iespējamā neitralizējošā aktivitāte. Šādos gadījumos jāapsver pāreja uz cita asparagināzes preparāta lietošanu.

Asparagināzes aktivitātes līmeņa serumā vai plazmā mērījumus var veikt, lai izslēgtu paātrinātu asparagināzes aktivitātes samazināšanos.

#### Paaugstināta jutība

Terapijas laikā var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret pegaspargāzi, tostarp dzīvībai bīstama anafilakse; tā var arī rasties pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret *E.coli* atvasinātām asparagināzes zāļu formām. Citas paaugstinātas jutības reakcijas var būt angiodēma, lūpu pietūkums, acu pietūkums, eritēma, pazemināts assinspiediens, bronhu spazmas, aizdusa, nieze un izsitumi (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Standarta piesardzības pasākums ir pacienta novērošana vienu stundu pēc ievadīšanas; ir jābūt pieejamiem reanimācijas iekārtām un citiem anafilakses ārstēšanai atbilstošiem līdzekļiem (epinefrīns, skābeklis, intravenozie steroīdi u.c.). Oncaspar lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir smagas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Atkarībā no simptomu smaguma pakāpes kā pretlīdzeklis ir indicēta antihistamīna līdzekļu, kortikosteroīdu un vazopresoru lietošana.

#### Ietekme uz aizkuņģa dziedzera darbību

Pacientiem, kuri saņem Oncaspar, ir ziņots par pankreatītu, tostarp hemorāģisku vai nekrotizējošu pankreatītu ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ir jāinformē par pankreatīta pazīmēm un simptomiem, kas, ja netiek ārstēti, var būt ar letālu iznākumu.

Ja ir aizdomas par pankreatītu, Oncaspar lietošana ir jāpārtrauc. Ja pankreatīta diagnoze tiek apstiprināta, nedrīkst atsākt Oncaspar lietošanu.

Amilāzes un/vai lipāzes līmenis serumā ir jāuzrauga regulāri, lai noteiktu agrīnas aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes. Tā kā Oncaspar vienlaikus lietošana ar prednizonu var radīt glikozes tolerances traucējumus, ir jāuzrauga glikozes līmenis asinīs.

#### Koagulopātija

Pacientiem, kas saņem pegaspargāzi, var rasties smagas trombotiskas komplikācijas, tai skaitā sagitālā sinusa tromboze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Oncaspar lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir smagas trombotiskas komplikācijas.

Pacientiem, kas saņem pegaspargāzi, var pagarināties protrombīna laiks (PL), daļēji tromboplastīna laiks (PTL) un rasties hipofibrinogēmija. Ārstēšanas sākumā, kā arī periodiski ārstēšanas laikā un pēc tās jākontrolē koagulācijas rādītāji; īpaši, ja vienlaikus lieto citas zāles ar antikoagulantu iedarbību, (tādas kā acetilsalicilskābi un nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus) (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai ja vienlaikus veic ķīmijterapiju ar metotreksātu, daunorubicīnu, kortikosteroīdiem. Ja ir izteikta fibrinogēna samazināšanās vai antitrombīna III (AT III) deficīts, apsveriet piemērotu aizstājterapiju.

#### Ietekme uz aknu darbību

Kombinētā terapija ar Oncaspar un hepatoksiskiem līdzekļiem var izraisīt aknu toksicitāti.

Lietojot Oncaspar kombinācijā ar hepatotoksiskiem līdzekļiem, jāievēro piesardzība, it īpaši, ja pastāv iepriekš diagnosticēti aknu darbības traucējumi. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas aknu darbības rādītāju izmaiņas.

Pacientiem ar pozitīvu Filadelfijas hromosomas testu, kuriem terapija ar tirozīnkināzes inhibitoriem (piemēram, imatinibu) tiek kombinēta ar L-asparagināzes terapiju, pastāv paaugstināts hepatotoksicitātes risks. Tas jāņem vērā pieņemot lēmumu par Oncaspar lietošanu šajā pacientu populācijā.

Tā kā pastāv hiperbilirubinēmijas risks, ieteicams uzraudzīt bilirubīna līmeni sākuma stāvoklī un pirms katras devas.

### Ietekme uz centrālo nervu sistēmu

Kombinētā terapija ar Oncaspar var izraisīt centrālās nervu sistēmas toksicitāti. Ir ziņots par encefalopātijas (tostarp atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroma) gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Oncaspar var izraisīt centrālās nervu sistēmas pazīmes un simptomus, kas izpaužas kā miegainība, apjukums, krampji. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga šādi simptomi, it īpaši, ja Oncaspar lieto kopā ar neurotoksiskiem līdzekļiem (piemēram, vinkristīnu un metotreksātu; skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Mielosupresija

Pegaspargāze var tieši vai netieši izraisīt mielosupresiju (izmainot citu preparātu, piemēram, metotreksātu vai 6-merkaptopurīna, mielosupresīvo iedarbību). Tāpēc Oncaspar lietošana var paaugstināt infekciju risku.

Cirkulējošo limfoblastu skaita samazināšanās bieži ir diezgan izteikta, un pirmajās dienās pēc terapijas uzsākšanas bieži novēro normālu vai pārāk mazu leikocītu skaitu. Tas var būt saistīts ar ievērojamu urīnskābes līmeņa serumā paaugstināšanos. Var attīstīties urīnskābes nefropātija. Lai kontrolētu terapeitisko iedarbību, rūpīgi jākontrolē perifērā asins aina un pacienta kaulu smadzeņu stāvoklis.

### Hiperamoniēmija

Asparagināze veicina strauju asparagināzes un glutamīna pārvēršanu asparagīnskābē un glutamīnskābē ar amonjaku kā abu reakciju kopīgo blakusproduktu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc pēc asparagināzes intravenozas ievadīšanas var rasties strauja amonjaka līmeņa paaugstināšanās serumā.

Hiperamoniēmijas simptomi bieži vien ir pārejoši un var būt šādi: slikta dūša, vemšana, galvassāpes, reibonis un izsitumi. Smagos gadījumos var rasties encefalopātija ar aknu darbības traucējumiem vai bez tiem, it īpaši vecāka gada gājuma pacientiem, kas var būt dzīvību apdraudoša vai letāla. Ja pastāv hiperamoniēmijas simptomi, ir rūpīgi jāuzrauga amonjaka līmenis.

### Kontracepcija

Oncaspar terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, kas nav perorāli līdzekļi. Tā kā nevar izslēgt netiešu perorālās kontracepcijas līdzekļu un pegaspargāzes mijiedarbību, perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana netiek uzskatīta par pieņemamu kontracepcijas metodi (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

### Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Pegaspargāzes izraisīta olbaltumvielu līmeņa serumā samazināšanās var paaugstināt citu zāļu, kas saistās ar olbaltumvielām, toksicitāti.

Turklāt, nomācot olbaltumvielu sintēzi un šūnu dalīšanos, pegaspargāze var traucēt citu vielu darbības mehānismu, kurām iedarbībai ir nepieciešama šūnu dalīšanās, piemēram, metotreksāta.

Metotreksāts vai citarabīns var atšķirīgi mijiedarboties ar Oncaspar: iepriekšēja to lietošana var sinerģiski pastiprināt pegaspargāzes iedarbību. Ja šīs vielas tiek ievadītas secīgi, pegaspargāzes iedarbība var antagonistiski pavājināties.

Pegaspargāze var traucēt citu zāļu metabolismu un klīrensu, ņemot vērā tās ietekmi uz proteīnu sintēzi un aknu darbību, kā arī kombinējot to ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie mijiedarbojas ar CYP enzīmiem.

Oncaspar lietošana var izraisīt koagulācijas faktoru svārstības. Tas var veicināt noslieci uz asiņošanu un/vai trombozi. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi antikoagulantus, piemēram, kumarīnu, heparīnu, dipiridamolu, acetilsalicilskābi vai nesteroīdās pretiekaisuma zāles vai lietojot vienlaikus ar ķīmijterapiju, tostarp metotreksātu, daunorubicīnu, kortikosteroīdiem, ir jāievēro piesardzība.

Ja vienlaicīgi lieto glikokortikoidus (piem., prednizonu) un pegaspargāzi, koagulācijas rādītāju (piemēram, fibrinogēna līmeņa un antitrombīna III (AT III) deficīta pazemināšanās) izmaiņas var būt izteiktākas.

Vinkristīna ievadīšana tieši pirms vai vienlaicīgi ar pegaspargāzi var palielināt pegaspargāzes toksicitāti. Oncaspar ievadīšana pirms vinkristīna ievadīšanas var palielināt vinkristīna neirotoksicitāti. Tādēļ, lai mazinātu toksicitāti, vinkristīns jālieto vismaz 12 stundas pirms Oncaspar ievadīšanas.

Pegaspargāzes hepatotoksicitātes dēļ, kas savukārt var ietekmēt perorālo kontracepcijas līdzekļu aknu klīrensu, nevar izslēgt netiešu mijiedarbību starp pegaspargāzi un perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem. Tādēļ Oncaspar lietošana vienlaikus ar perorāliem kontracepcijas līdzekļiem nav ieteicama. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto cita metode, nevis perorālie kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga vakcinācija ar dzīvām vakcīnām var paaugstināt smagu infekciju risku, kas saistīts ar pegaspargāzes imūnsupresīvo aktivitāti, kā arī pamatslimības klātbūtni un kombinēto ķīmijterapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc vakcinācija ar dzīvām vakcīnām jāveic ne agrāk kā 3 mēnešus pēc visas pretleikozes ārstēšanas pārtraukšanas.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Oncaspar terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas vīriešiem un sievietēm jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Tā kā nevar izslēgt netiešu perorālās kontracepcijas līdzekļu un pegaspargāzes mijiedarbību, šādā klīniskajā situācijā perorālie kontracepcijas līdzekļi netiek uzskatīti par pietiekami drošiem. Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto citi kontracepcijas līdzekļi, nevis perorālie līdzekļi (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Dati par L-asparagināzes lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti, un dati par Oncaspar lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Reproductivitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot pegaspargāzi, nav veikti, bet pētījumi ar dzīvniekiem pierāda L-asparagināzes teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šī iemesla un farmakoloģisko īpašību dēļ Oncaspar nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar pegaspargāzi.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegaspargāze izdalās mātes pienā. Ņemot vērā zāļu farmakoloģiskās īpašības, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti. Drošuma apsvērumu dēļ Oncaspar terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt pirms Oncaspar terapijas pārtraukšanas.

##### Fertilitāte

Pētījumi par pegaspargāzes ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Oncaspar būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem, kuri ārstēti ar Oncaspar un citiem ķīmijterapijas medikamentiem, ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: miegainība, apjukums, reibonis, sinkope, krampji.

Pacientiem ir jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr lieto Oncaspar, ja viņiem rodas šīs vai citas nevēlamas blakusparādības, kas var ietekmēt viņu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības ir apkopotas no pētījumu datiem un pēcreģistrācijas pieredzē par Oncaspar lietošanu ALL pacientiem. Drošuma profils ir balstīts uz randomizētiem, kontrolētiem, prospektīviem, atklātiem daudzcentru pētījumiem, kuros Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> devu ievadīja intravenozi kā salīdzinošo terapiju (pētījumi DFCI 11-001 un AALL07P4). Turklāt drošuma profila noteikšanā tika ņemti vērā arī Oncaspar pētījumi, izmantojot intramuskulāro ievadīšanas veidu (pētījumi CCG-1962 un CCG-1991) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ar Oncaspar (novērotas vismaz 2 pētījumos ar >10% biežumu) bija šādas: paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, hipertrigliceridēmija, hiperglikēmija un febrila neitropēnija.

Visbiežāk sastopamās smagās nevēlamās blakusparādības ar Oncaspar (3. vai 4. pakāpe), kas novērotas pētījumos DFCI 11-001 un AALL07P4 ar biežumu >5%, bija šādas: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, febrila neitropēnija, hiperglikēmija, paaugstināts lipāzes līmenis un pankreatīts.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības un to biežums ir norādīts 1. tabulā. Biežums ir definēts, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥1/10); bieži (≥1/100 līdz <1/10); retāk (≥1/1 000 līdz <1/100); reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (<1/10 000), un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### **1.tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar Oncaspar terapiju**

<b>MedDRA orgānu sistēmu standarta klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Bieži: infekcijas, sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: febrila neitropēnija Bieži: anēmija, koagulopātija Nav zināmi: kaulu smadzeņu darbības nomākums
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: paaugstināta jutība, nātrene, anafilaktiska reakcija Nav zināmi: anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži: samazināta apetīte, hiperglikēmija Bieži: hiperlipidēmija, hiperholesterinēmija Nav zināmi: diabētiskā ketoacidoze, hipoglikēmija
Psihiskie traucējumi	Nav zināmi: apjukums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži: krampji, perifēra motorā neitropēnija, sinkope Reti: atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms Nav zināmi: miegainība, trīce*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: embolija** Bieži: tromboze*** Nav zināmi: cerebrovaskulāri traucējumi, asiņošana, augšējā sagitālā sinusa tromboze
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Bieži: hipoksija

<b>MedDRA orgānu sistēmu standarta klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>
Infekcijas un infestācijas	Bieži: infekcijas, sepse
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: pankreatīts, caureja, sāpes vēderā, slikta dūša Bieži: vemšana, stomatīts, ascīts Reti: nekrotizējošs pankreatīts, hemorāģisks pankreatīts Nav zināmi: aizkuņģa dziedzera pseidocista, parotīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži: izsitumi Nav zināmi: toksiska epidermas nekrolīze*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži: hepatotoksicitāte, aknu taukainā deģenerācija Reti: aknu nekroze, dzelte, holestāze, aknu mazspēja
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži: sāpes ekstremitātēs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nav zināmi: akūta nieru mazspēja*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nav zināmi: drudzis
Izmeklējumi	Ļoti bieži: ķermeņa masas samazināšanās, hipoalbuminēmija, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, hipertrigliceridēmija, pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs
	Bieži: pagarināts protrombīna laiks, paaugstināta starptautiskā normalizētā attiecība, hipokalēmija, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, hipofibrinogēmija, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
	Nav zināmi: paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, antivielas pret pegaspargāzi, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, samazināts trombocītu skaits, hiperamoniēmija

\* Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas saistībā ar cita veida asparagināzēm šajā klasē

\*\* Plaušu embolijas, venozās trombozes, ekstremitāšu venozās trombozes un virspusēja tromboflebīta gadījumi tika novēroti pētījumā DFCI 11-001

\*\*\* Paskaidrojums: CNS tromboze

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk norādītās nevēlamās blakusparādības tika novērotas saistībā ar asparagināzes terapiju. Lai gan šīs blakusparādības netiek saistītas konkrēti ar pegaspargāzes lietošanu, tās var rasties, lietojot Oncaspar.

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

Oncaspar var izraisīt vieglu vai vidēji smagu mielosupresiju, kā arī var ietekmēt visas trīs asins šūnu līnijas.

Apmēram puse no visiem smagas pakāpes asiņošanas un trombozes gadījumiem ietekmē galvas smadzeņu asinsvadus, kas var izraisīt, piemēram, insultu, krampjus, galvassāpes vai samaņas zudumu.

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

Oncaspar var izraisīt centrālās nervu sistēmas darbības traucējumus, kas izpaužas kā krampji un retāk kā apjukums un miegainība (vieglas pakāpes apziņas traucējumi).

Retos gadījumos var rasties atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms.

Ļoti retos gadījumos ir aprakstīta viegla trīce pirkstos.

### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Apmēram pusei pacientu rodas vieglas vai vidēji smagas kuņģa-zarnu trakta reakcijas, piemēram, ēstgribas zudums, slikta dūša, vemšana, krampji vēderā, caureja un ķermeņa masas zudums. Bieži var rasties akūts pankreatīts. Saņemti atsevišķi ziņojumi par pseidocistas veidošanos (līdz četriem mēnešiem pēc pēdējās terapijas devas).

Hemorāģisks vai nekrotizējošs pankreatīts rodas reti. Saistībā ar L-asparagināzes terapiju ir ziņots par vienu pankreatīta gadījumu vienlaicīgi ar akūtu parotītu. Atsevišķos gadījumos ir ziņots par hemorāģisku vai nekrotizējošu pankreatītu ar letālu iznākumu.

Oncaspar terapijas laikā un pēc tās beigām var paaugstināties amilāzes līmenis serumā.

### *Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi*

Ārstējoties ar L-asparagināzi saturošu shēmu, retos gadījumos var attīstīties akūta nieru mazspēja.

### *Ādas un zemādas audu bojājumi*

Uz ādas var veidoties alerģiskas reakcijas. Saistībā ar L-asparagināzi ir aprakstīts viens toksiskas epidermas nekrolīzes (Laiela sindroma) gadījums.

### *Endokrīnās sistēmas traucējumi*

Bieži tiek novērotas aizkuņģa dziedzera endokrīnās funkcijas izmaiņas, kas izpaužas galvenokārt patoloģiska glikozes metabolisma veidā. Saņemti ziņojumi gan par diabētiskās ketoacidozes, gan hiperosmolāras hiperglikēmijas gadījumiem, kas parasti ir reakcija uz insulīna ievadīšanu.

### *Vielmaiņas un uztures traucējumi*

Novēroja lipīdu līmeņa serumā izmaiņas, un lipīdu līmeņa serumā rādītāju izmaiņas, vairumā gadījumu bez klīniskiem simptomiem, ir ļoti bieži.

Regulāri rodas no devas neatkarīga urīnvielas līmeņa serumā paaugstināšanās, kas gandrīz vienmēr ir prerenālā metabolisma traucējumu pazīme.

### *Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*

Pēc injekcijas var rasties drudzis, kas parasti izzūd spontāni.

### *Imūnās sistēmas traucējumi*

Tika noteiktas specifiskas antivielas pret pegaspargāzi; retos gadījumos tās bija saistītas ar paaugstinātas jutības reakcijām. Tika ziņots arī par neitralizējošām antivielām, kas samazina klīnisko efektivitāti.

Terapijas laikā var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret Oncaspar, tai skaitā dzīvību apdraudoša anafilakse, angioedēma, lūpu pietūkums, acu pietūkums, eritēma, pazemināts asinsspiediens, bronhu spazmas, aizdusa, nieze un izsitumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi*

Izmaiņas aknu funkcionālajos rādītājos ir bieži. Bieži novēro no devas neatkarīgu transamināžu līmeņa serumā un bilirubīna līmeņa serumā paaugstināšanos.

Ļoti bieži var novērot tauku izgulsnēšanos aknās. Reti ir ziņots par holestāzi, dzelti, aknu šūnu nekrozi un aknu mazspēju ar letālu iznākumu.

Olbaltumvielu sintēzes traucējumi var izraisīt olbaltumvielu līmeņa serumā pazemināšanos.

Ārstēšanas laikā vairumam pacientu ir no devas neatkarīga albumīna līmeņa serumā pazemināšanās.

Blakusparādību veidi, lietojot Oncaspar, ir līdzīgi tiem, kas novēroti, izmantojot natīvu nepegilēto L-asparagināzi (piemēram, natīvu *E. coli* asparagināzi).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par



jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Saistībā ar Oncaspar lietošanu ir saņemti ziņojumi par netišas pārdozēšanas gadījumiem. Pēc pārdozēšanas novēroja paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, izsitumus un hiperbilirubinēmiju. Specifiska pārdozēšanas farmakoloģiskā ārstēšana nav pieejama. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādību pazīmes un simptomi, un jānodrošina atbilstoša simptomātiska un uzturoša ārstēšana.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi un imūnmodulējošie līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX24

##### Darbības mehānisms

L-asparagināzes darbības mehānisms ir aminoskābes L-asparagīna enzimatiska sašķelšana par asparagīnskābi un amonjaku. L-asparagīna līmeņa asins samazināšanās izraisa olbaltumvielu sintēzes, DNS sintēzes un RNS sintēzes inhibīciju, it īpaši leukēmiskos blastos, kas nespēj sintezēt L-asparagīnu un līdz ar to nonāk apoptozē.

Turpretī normālās šūnas spēj sintezēt L-asparagīnu, tāpēc tās mazāk ietekmē tā straujais izsīkums ārstēšanas ar enzīmu L-asparagināzi laikā. Pegilēšana nemaina L-asparagināzes enzimatiskās īpašības, bet tā ietekmē enzīma farmakokinētiku un imunogenitāti.

##### Farmakodinamiskā iedarbība

L-asparagināzes pretleikozes iedarbība ir saistīta ar ilgstošu L-asparagīna izsīkumu asinīs un cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ). Oncaspar farmakodinamiskā (FD) ietekme tika novērtēta pēc intramuskulāras (pētījums CCG-1962) un intravenozas (pētījums AALL07P4) ievadīšanas.

Pētījumā CCG-1962 Oncaspar FD iedarbību novērtēja, izmantojot asparagīna sērijveida mērījumus serumā (n=57) un CSŠ (n=50) pirmreizēji diagnosticētiem bērniem ar standarta riska ALL, kas saņēma trīs intramuskulāras Oncaspar devas (2500 vienības/m<sup>2</sup> ĶVL), vienu katrā indukcijas ārstēšanas fāzē un divas aizkavētas intensificētas ārstēšanas fāzēs. 4. dienā pēc pirmās indukcijas terapijas devas novēroja asparagīna koncentrācijas samazināšanos serumā, un 10. dienā pēc devas sasniedza acīmredzami zemāko līmeni. Aptuveni 1 μm asparagīna koncentrācija serumā saglabājās aptuveni 3 nedēļas. Asparagīna koncentrācija samazinājās līdz <3 μm, kad asparagināzes aktivitāte bija >0,1 V/ml. CSŠ asparagīna koncentrācija 2,3 μm pirms terapijas samazinājās līdz 1,1 μm 7. indukcijas terapijas dienā un līdz 0,6 μm 28. indukcijas terapijas dienā (skatīt sadaļu Klīniskā efektivitāte un drošums).

Pētījumā AALL07P4 Oncaspar farmakodinamiskā iedarbība tika novērtēta 47 novērtējamām pētījuma personām ar augsta riska B-prekursora ALL, kas saņēma Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL intravenozās devas indukcijas un konsolidācijas terapijas laikā. L-asparagīna koncentrācija plazmā samazinājās zem kvantifikācijas pārbaudes robežas 24 stundu laikā pēc Oncaspar indukcijas terapijas un pirmās konsolidācijas terapijas devas, un samazinājums tika uzturēts aptuveni divas nedēļas. 4. dienā pēc indukcijas terapijas devas samazinājās CSŠ asparagīna koncentrācija, un tā bija lielā mērā nenosakāma 18. dienā pēc devu lietošanas.

Ņemot vērā rezultātus no šiem diviem pētījumiem, Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL deva, kas ievadīta intramuskulāri (CCG-1962) un intravenozi (AALL07P4) uztur L-asparagīna samazinājumu aptuveni divas nedēļas pēc devu lietošanas.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Oncaspar efektivitāti un drošumu novērtēja, pamatojoties uz triju klīnisko pētījumu datiem, kuros Oncaspar šķīdums injekcijām/infūzijām tika lietots ALL pirmās izvēles terapijā: pētījumā CCG-1962 – standarta riska ALL pacientiem; pētījumā AALL07P4 – augsta riska ALL pacientiem; pētījumā DFCI 11-001 uzņēma gan standarta, gan augsta riska ALL pacientus.

Oncaspar efektivitāte pacientiem ar diagnosticētu ALL ar recidivējošu/refraktāru slimību un iepriekšēju klīniski alerģisku reakciju pret natīvo *E. coli* L-asparagināzi anamnēzē pamatojās uz apvienotiem datiem par 94 pacientiem sešos atklātos pētījumos [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 un ASP-001C/003C].

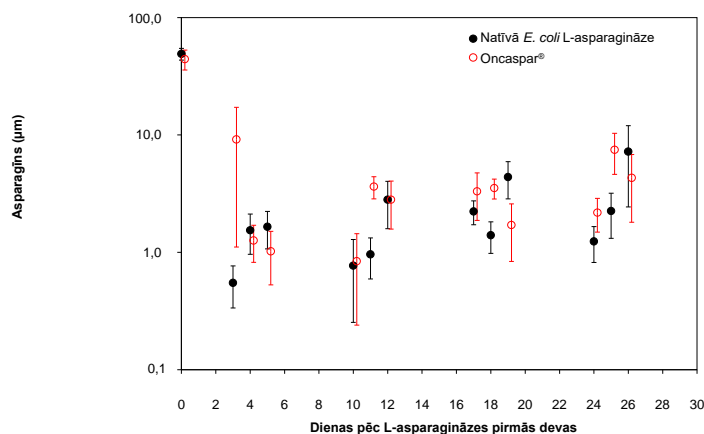
### Pirmā izvēle (ALL pacienti bez paaugstinātas jutības) un natīva *E. coli* L-asparagināze

Oncaspar lietošanas drošumu un efektivitāti novērtēja atklātā, daudzcentru, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā (pētījums CCG-1962). Šajā pētījumā 118 bērni vecumā no 1 līdz 9 gadiem ar iepriekš neārstētu standarta riska ALL tika randomizēti attiecībā 1:1 Oncaspar vai natīvas *E. coli* L-asparagināzes lietošanai kombinētas terapijas ietvaros. Oncaspar ievadīja intramuskulāri 2500 vienības/m<sup>2</sup> ҜVL devā 4 nedēļu indukcijas terapijas fāzes 3. dienā un abu 8 nedēļu atliktās intensifikācijas (DI – *Delayed Intensification*) terapijas fāžu 3. dienā. Natīvās *E. coli* L-asparagināzi ievadīja intramuskulāri 6000 vienības/m<sup>2</sup> ҜVL devā trīs reizes nedēļā – kopumā 9 devas indukcijas terapijas laikā un kopumā 6 devas katrā atliktās intensifikācijas terapijas fāzē.

Primārā efektivitātes noteikšana pamatojās uz līdzīga asparagīna līmeņa izsīkuma (apjomā un ilgumā) demonstrāciju Oncaspar un natīvās *E. coli* L-asparagināzes grupās. Protokolā noteiktais mērķis bija asparagīna līmeņa koncentrācijas  $\leq 1$   $\mu\text{m}$  serumā sasniegšana. Pacientu īpatsvars ar šāda līmeņa izsīkumu abās grupās pētījuma visās 3 ārstēšanas fāzēs protokolā noteiktajos laika atskaites punktos bija līdzīgs.

Visās ārstēšanas fāzēs asparagīna koncentrācija serumā samazinājās 4 dienu laikā pēc pirmās asparagināzes devas ievadīšanas terapijas fāzē un saglabājās zema aptuveni 3 nedēļas gan Oncaspar, gan natīvās *E. coli* L-asparagināzes grupā. Asparagīna koncentrācijas serumā vērtības indukcijas terapijas fāzē ir redzamas 1. attēlā. Asparagīna koncentrācijas serumā izsīkuma modeļi 2 atliktās intensifikācijas terapijas fāzēs ir līdzīgi asparagīna koncentrācijas serumā izsīkuma modelim indukcijas terapijas fāzē.

### **1. attēls. Vidējā ( $\pm$ standarta kļūda) asparagīna koncentrācija serumā indukcijas fāzes laikā pētījumā CCG-1962.**



Piezīme: Oncaspar (2500 vienības/m<sup>2</sup> ҜVL intramuskulāri) ievadīja 4 nedēļu indukcijas terapijas fāzes 3. dienā. Natīvā *E. coli* L-asparagināzi (6000 vienības/m<sup>2</sup> ҜVL intramuskulāri) ievadīja 3 reizes nedēļā 9 devas indukcijas terapijas laikā.

CSŠ asparagīna koncentrācijas rādītāji tika noteikti 50 pacientiem indukcijas terapijas fāzes laikā. Cerebrospinālajā šķidrumā asparagīna koncentrācija samazinājās no 3,1 μm, kas ir vidējā koncentrācija pirms terapijas, līdz 1,7 μm 4. ± 1 dienā un līdz 1,5 μm 25. ± 1 dienā pēc Oncaspar ievadīšanas. Šie rezultāti bija līdzīgi tiem, ko novēroja natīvās *E. coli* L-asparagināzes terapijas grupā.

Dzīvildzes bez slimības pazīmēm (*event-free survival* – EFS) rādītāji Oncaspar un natīvās *E. coli* L-asparagināzes grupā ir apkopoti 2. tabulā; pētījumā CCG-1962 nebija paredzēts izvērtēt dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāju atšķirības.

**2. tabula. 3, 5 un 7 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītāji (pētījums CCG-1962)**

	Oncaspar	Natīvā <i>E. coli</i> L-asparagināze
3 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs, % (95% TI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs, % (95% TI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7 gadu dzīvildzes bez slimības pazīmēm rādītājs, % (95% TI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Pētījumā CCG-1962 biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas, tai skaitā divi dzīvībai bīstamas infekcijas gadījumi (1 pacients katrā grupā). Kopumā abās ārstēšanas grupās 3. un 4. smaguma pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība un veids bija līdzīgi. Diviem pacientiem Oncaspar grupā atliktās intensifikācijas terapijas (*Delayed Intensification* – DI) laikā radās alerģiskas reakcijas – DI Nr. 1 (1. smaguma pakāpes alerģiska reakcija un 3. smaguma pakāpes nātrene).

Tika veikts arī pilotpētījums, kurā iesaistīja pacientus no 1 līdz 31 gada vecumam ar pirmreizēji diagnosticētu augsta riska B-prekursora ALL (pētījums AALL07P4). Tas bija atklāts, kontrolēts, randomizēts pētījums, kurā salīdzināja izpētes pegilētas asparagināzes preparāta lietošanu ar Oncaspar kā vairāku vielu ķīmijterapijas komponentu ALL pirmās izvēles terapijā. Leikocītu (*White blood Cells* – WBC) kritēriji bija: a) vecums 1–10 gadi: WBC ≥50 000/μl; b) vecums 10–30 gadi: jebkādi WBC rādītāji; c) iepriekšēja steroīdu terapija: jebkādi WBC rādītāji. Pacientiem nebija atļauta iepriekšēja citotoksiska ķīmijterapija, izņemot steroīdus un intratekālu citarabīna lietošanu. Kopumā šajā pētījumā tika iesaistīti 166 pacienti – 54 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ҜVL un 111 pacienti tika randomizēti izpētes pegilētas asparagināzes preparāta lietošanai. Oncaspar ievadīja intravenozi 2500 vienības/m<sup>2</sup> ҜVL devā indukcijas, konsolidācijas, aizkavētas intensifikācijas un pagaidu uzturošas terapijas fāzes laikā pacientiem ar augsta riska ALL, kas saņēma paplašinātu Berlīnes–Frankfurtes–Minsteres terapiju. Oncaspar terapijas grupas pacientu ar novērtējamās minimālās reziduālās slimības (MRS) negatīvā statusa (<0,1% leukēmijas šūnas kaulu smadzenēs) procentuālā vērtība 29. dienā bija 80% (40/50). Pēc 4 gadiem dzīvildzes bez slimības pazīmēm un kopējās dzīvildzes rādītājs Oncaspar terapijas grupā bija attiecīgi 81,8% [95% TI 62,9–91,7%] un 90,4% [95% TI 78,5–95,9%]. Kopumā grupā, kas saņēma Oncaspar, visu smaguma pakāpju paaugstinātas jutības reakciju sastopamība bija 5,8%, anafilaktisko reakciju sastopamība — 19,2% un pankreatīta sastopamība — 7,7%. 3. vai augstākas smaguma pakāpes febrilās neitropēnijas sastopamība bija 15,4%.

Pētījums DFCI 11-001, ko veic Danas Fārberes vēža institūts (Dana-Farber Cancer Institute —DFCI), ir notiekošs, aktīvi kontrolēts, randomizēts daudzcentru pētījums par intravenozi ievadāmu izpētes pegilētu asparagināzes produkta *salīdzinājumā ar* Oncaspar bērniem un pusaudžiem no 1 līdz <22 gadiem ar pirmreizēji diagnosticētu ALL, kas ārstēti ar DFCI ALL konsorcijs terapijas pamatu. Kopumā tika randomizēti 239 pacienti, no kuriem 237 tika ārstēti ar pētījuma zālēm (146 vīrieši un 91 sievietes), no tiem 119 pacienti (115 ar ALL diagnozi) tika ārstēti ar Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup>. Zāles ievadīja indukcijas (7. dienu) terapijas laikā, un pēc tam ik pēc 2 nedēļām — kopumā 30 nedēļas pēc indukcijas terapijas. Pacientu randomizācija tika stratificēta, ņemot vērā riska grupu (standarta / augsts / ļoti augsts risks), tostarp gan B, gan T šūnu ALL. Oncaspar grupas pacientu

ar novērtējamu zemu gala indukcijas MRS (<0,001 nosakāma slimība) 32. dienā procentuālā vērtība bija 87,9% (80/91). Viena gada rādītājs dzīvildzei bez slimības izpausmēm bija 98,0 [95% CI 92,3, 99,5]; viena gada kopējā dzīvildze bija 100 [95% CI 100, 100] šajā pētījumā.

#### ALL pacienti ar paaugstinātu jutību pret natīvo *E. coli* L-asparagināzi

Sešos atklātos pētījumos novērtēja Oncaspar lietošanu recidivējošas/refraktāras hematoloģiskas slimības ārstēšanā. Šajos pētījumos Oncaspar kopumā lietoja 94 pacienti ar ALL diagnozi un iepriekšēju klīniski alerģisku reakciju pret natīvo *E. coli* L-asparagināzi anamnēzē. Viens pacients intravenozi saņēma Oncaspar devas 250 un 500 vienības/m<sup>2</sup> ĶVL. Pārējie pacienti tika ārstēti ar 2000 vai 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL devu, ko ievadīja intramuskulāri vai intravenozi. Pacienti saņēma Oncaspar monoterapijā vai kombinācijā ar vairāku vielu ķīmijterapiju. Kopumā piecos analizētajos pētījumos no 65 ALL pacientiem, kas lietoja Oncaspar, izmantojot augstāko terapeitisko atbildes reakciju visa pētījuma laikā, pilnīgu remisiju novēroja 30 pacientiem (46%), daļēju remisiju 7 pacientiem (11%) un hematoloģisko rādītāju uzlabošanos 1 pacientam (2%). Citā pētījumā no 29 ALL pacientiem ar paaugstinātu jutību, kas lietoja Oncaspar, 11 pacientiem novērtēja atbildes reakciju indukcijas terapijas laikā. No tiem 3 pacienti (27%) sasniedza pilnīgu remisiju un 1 pacientam (9%) bija daļēja remisija, 1 pacientam (9%) novēroja hematoloģisko rādītāju uzlabošanos un 2 pacientiem (18%) novēroja terapeitisku efektivitāti. Terapeitiskā efektivitāte tika definēta kā klīniskā stāvokļa uzlabošanās, kas neatbilst cita labvēlīga iznākuma kritērijiem. Uzturošās terapijas fāzes laikā novērtēja 19 pacientus, no kuriem 17 pacienti (89%) sasniedza pilnīgu remisiju un 1 pacientam (5%) novēroja terapeitisku efektivitāti.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Oncaspar farmakokinētikas īpašības pamatojās uz asparagināzes aktivitāti, ko noteica ar enzīmu testu, pēc intramuskulāras (CCG-1962) un intravenozas (AALL07P4, DFCI 11-001) ievadīšanas.

Pētījumā CCG-1962 vidējā asparagināzes aktivitāte sasniedza maksimālo vērtību 1 V/ml 5. dienā pēc injekcijas. Vidējais pusperīods pēc absorbcijas no injekcijas vietas bija 1,7 dienas, un eliminācijas pusperīods bija 5,5 dienas. Izklīdes apjoms stabilā stāvoklī un klīrenss tika aplēsts attiecīgi pie 1,86 l/m<sup>2</sup> un 0,169 l/m<sup>2</sup> dienā.

Pētījumā AALL07P4 FK parametri pēc vienas 2500 V/m<sup>2</sup> intravenozās devas indukcijas terapijas laikā tika aprēķināti, izmantojot no modeļa neatkarīgu FK analīzi no secīgiem plazmas paraugiem, un dati ir atspoguļoti 3. tabulā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Oncaspar AUC C<sub>max</sub> ir ar tendenci zemākā līmenī vīriešiem, pacientiem ar lielāku ĶVL un pacientiem >10 gadiem. Indukcijas terapijas laikā pēc vienas Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> intravenozās devas asparagināzes aktivitāte ≥0,1 V/ml tika uzturēta līdz 18 dienām pēc devas 95,3% pacientu.

### 3. tabula. Farmakokinētiskie parametri pēc vienas Oncaspar 2,500 V/m<sup>2</sup> ĶVL intravenozās devas indukcijas terapijas laikā (N = 47; pētījums AALL07P4)

FK parametrs	Aritmētiskā vidējā vērtība (SD)
C <sub>max</sub> (mV/ml)*	1638 (459,1)
T <sub>max</sub> (stunda)*	1,25 (1,08, 5,33) <sup>†</sup>
AUC <sub>0-t</sub> (mV·diena/ml)*	14 810 (3555)
AUC <sub>0-∞</sub> (mV·diena/ml) <sup>‡</sup>	16 570 (4810)
t <sub>1/2</sub> (diena) <sup>‡</sup>	5,33 (2,33)
CL (l/diena) <sup>‡</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>‡</sup>	1,95 (1,13)

\* N = 47 novērtējamās pētījuma personas.

<sup>†</sup> Vidējā vērtība (10., 90. procentīle).

<sup>‡</sup> N = 46 novērtējamās pētījuma personas.

Pētījumā DFCI 11-001 asparagināzes aktivitātes novērtējumi tika veikti pēc vienas Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> ĶVL intravenozas devas indukcijas terapijas laikā un ik pēc divām nedēļām terapijas laikā pēc indukcijas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Indukcijas terapijas laikā asparagināzes aktivitāte ≥0,1 V/ml plazmā tika uzturēta 93,5% pacientu 18 dienas pēc zāļu ievadīšanas. Fāzē pēc indukcijas

terapijas zema (minimālā) asparagināzes aktivitāte virs 0,4 V/ml tika uzturēta 100% pacientu no 7. nedēļas līdz 25. nedēļai. Šie rezultāti norāda, ka, ievadot Oncaspar 2500 V/m<sup>2</sup> KVL kā vienu un atkārtotu devu ik pēc divām nedēļām, klīniski nozīmīga asparagināzes aktivitāte tiek uzturēta visu devu lietošanas intervālu (t. i., divas nedēļas).

Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu ALL saņēma vienreizēju intramaskulāro Oncaspar injekciju (2500 V/m<sup>2</sup> KVL) vai no *E. coli* iegūtas natīvās asparagināzes devu (25 000 V/m<sup>2</sup> KVL), vai no *Erwinia* iegūtas asparagināzes devu (25 000 V/m<sup>2</sup> KVL). Oncaspar plazmas eliminācijas pusperiods bija statistiski nozīmīgi ilgāks (5,7 dienas) nekā no *E. coli* iegūtas natīvās asparagināzes plazmas eliminācijas pusperiods (1,3 dienas) un no *Erwinia* iegūtas asparagināzes plazmas eliminācijas pusperiods (0,65 dienas). Leikēmisko šūnu tūlītējā bojāeja *in vivo*, nosakot pēc rodāmīna fluorescences, bija vienāda visiem trīs L-asparagināzes preparātiem.

ALL pacienti ar vairākiem slimības recidīviem tika ārstēti vai nu ar Oncaspar, vai no *E. coli* iegūtas natīvās asparagināzes indukcijas terapijas ietvaros. Oncaspar devu 2500 V/m<sup>2</sup> KVL ievadīja intramaskulāri 1. un 15. indukcijas terapijas dienā. Oncaspar vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas pacientiem bez paaugstinātas jutības bija 8 dienas (AUC 10,35 V/ml/dienā), bet pacientiem ar paaugstinātu jutību – 2,7 dienas (AUC 3,52 V/ml/dienā).

#### Īpašās populācijas

Kontrolētie pētījumi netika paredzēti, lai oficiāli novērtētu Oncaspar farmakokinētiku īpašās populācijās. Oncaspar populācijas farmakokinētiskā novērtēšana, ņemot vērā datus, kas iegūti no pētījumiem AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) un CCG-1962 (i.m.), uzrādīja, ka klīrenss (lineārais un piesātinātais) palielinājās aptuveni proporcionāli KVL un izkļedes apjoms palielinājās nedaudz vairāk proporcionāli KVL. Šajā analīzē netika novērotas statistiski nozīmīgas FK īpašību atšķirības vīriešiem un sievietēm.

Nav novērtēta nieru un aknu darbības traucējumu uz Oncaspar FK. Tā kā pegaspargāze ir olbaltumviela ar augstu molekulāro masu, tā netiek izvadīta caur nierēm, tāpēc nav paredzamas Oncaspar farmakokinētikas izmaiņas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Tā kā proteolītiskie enzīmi, kas nosaka Oncaspar metabolismu, plaši izplatās audos, precīza aknu nozīme procesā nav zināma; tomēr jebkādi aknu darbības traucējumi, kas varētu izraisīt klīniski nozīmīgas Oncaspar lietošanas problēmas, nav paredzami.

Dati par gados vecākiem pacientiem nav pieejami.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Oncaspar divu zāļu formu — šķīduma injekcijām/infūzijām un pulvera šķīduma pagatavošanai — farmakokinētisks/farmakodinamisks neklīniskais salīdzinājums tika veikts suņiem pēc vienas un atkārtotām devām (500 V/kg), ievadot intravenozi. Tālāk minētajos pētījumos tika izmantota injekciju/infūziju šķīduma zāļu forma.

#### Akūtā toksicitāte

Tikai ļoti lielas pegaspargāzes devas, ko ievadīja pelēm intraperitoneāli vienas devas veidā (25 000–100 000 V/kg ķermeņa masas), izraisīja nāvi 14% ārstēto peļu. Tādu pašu devu lietošanas gadījumā novēroja vieglu hepatotoksicitāti. Nevēlamās blakusparādības bija ķermeņa masas zudums, piloerēcija un samazināta aktivitāte. Samazināts liesas svars var liecināt par iespējamu terapijas imūnsupresīvo ietekmi.

Gan žurkām, gan suņiem bija laba pegaspargāzes panesamība, ja to injicē intravenozi vienas devas līdz 500 V/kg ķermeņa masas.

#### Atkārtotu devu toksicitāte

4 nedēļu pētījumā ar žurkām, kas ārstētas ar 400 V/kg/dienā pegaspargāzes devas ievadīšana intraperitoneāli izraisīja barības uzņemšanas un ķermeņa masa samazināšanos, salīdzinot ar kontroles grupu.

3 mēnešu pētījumā ar pelēm pegaspargāzes devu līdz pat 500 V/kg ievadīšana intraperitoneāli vai intramuskulāri izraisīja nelielas hepatocelulārās izmaiņas tikai ievadot intraperitoneāli lielākās devas.

Īslaicīgu ķermeņa masas palielināšanās apturēšanu un pagaidu kopējā leikocītu skaita samazināšanos novēroja suņiem, kas tika ārstēti ar 1200 V/kg pegaspargāzes reizi nedēļā 2 nedēļas. Vienam no četriem suņiem novēroja arī glutamāta-piruvāta transamināzes (SGPT) paaugstināšanos serumā.

#### Imunogenitāte

12 nedēļu ilgā pētījumā ar pelēm, kurā pegaspargāzi ievadīja intramuskulāri vai intraperitoneāli reizi nedēļā 10,5 V devā katrai pelei, imunogēnisku atbildes reakciju nenovēroja.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi saistībā ar pegaspargāzes lietošanu nav veikti.

L-asparagināzes embriotoksicitātes pētījumos parādīja teratogēno ietekmi žurkām, ko no 6. līdz 15. grūsnības dienai ārstēja ar teratogēnas ietekmes NOEL (devas līmenis, kuru lietojot nenovēro ietekmi - *No Observed Effect Level*) intravenozi ievadītu 300 V/kg devu. Trušiem 50 vai 100 V/kg intravenozi ievadītas devas 8. un 9. grūsnības dienā izraisīja dzīvotspējīgus augļus ar iedzimtām anomālijām: devas līmenis, kuru lietojot nenovēro ietekmi (NOEL), nav noteikts. Lietojot devas terapeitiskās devas amplitūdā, novēroja vairākas patoloģijas un embrioletālu ietekmi. Pētījumi par ietekmi uz fertilitāti un perinatālo un postnatālo attīstību nav veikti.

#### Kancerogenitāte, mutagenitāte, fertilitāte

Pegaspargāzes kancerogenitātes vai ietekmes uz fertilitāti dzīvniekiem ilgtermiņa pētījumi nav veikti.

Pegaspargāze nebija mutagēna Eimsa testā, izmantojot *Salmonella typhimurium* celmus.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Nātrija hidrogēnofsfāta heptahidrāts  
Nātrija dihidrogēnofsfāta monohidrāts  
Nātrija hlorīds  
Saharoze  
Nātrija hidroksīds (pH līmeņa regulēšanai)  
Sālsskābe (pH līmeņa regulēšanai)

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons:

3 gadi.

#### Pagatavotais šķīdums

Lietošanai gatava šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 24 stundas temperatūrā līdz 25 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja sagatavošanas metode nespēj aizkavēt mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai gatavā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs.

### Atšķaidītais šķīdums

Lietošanai gatava šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 48 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par lietošanai gatavā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, bet parasti uzglabāšanai nevajadzētu būt ilgākai par 24 stundām 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja sagatavošana/atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un pārbaudītos aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesasalst.

Sagatavoto un atšķaidīto zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases flintstikla flakons ar hlorbutila elastomēra aizbāzni, kas aizvākots ar noņemamu 20 mm alumīnija aizdari; flakons satur 3750 V pegaspargāzes.

Iepakojumā ir 1 flakons.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Saskare ar šīm zālēm var izraisīt kairinājumu. Tāpēc, rīkojoties un sagatavojot lietošanai pulveri, jāievēro īpaša piesardzība. Nedrīkst pieļaut tvaiku ieelpošanu un saskari ar ādu un gļotādu, it īpaši ar acīm. Zālēm nokļūstot acīs, uz ādas vai uz gļotādas, nekavējoties skalot ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

Oncaspar jāievada intravenozi vai intramuskulāri pēc zāļu sagatavošanas. Pirms ievadīšanas pulveris ir jāizšķīdina 5,2 ml ūdens injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Norādījumi par rīkošanos

1. Personāls ir jāapmāca, kā rīkoties ar zālēm un kā tās pārnest (darbinieces grūtnieces ar šīm zālēm nedrīkst rīkoties).
2. Jāizmanto aseptiskā metode.
3. Jāievēro procedūras par pareizu rīkošanos ar pretvēža līdzekļiem.
4. Rīkojoties ar Oncaspar, ieteicams izmantot vienreizējās lietošanas cimdus un aizsargapģērbu.
5. Visi priekšmeti, kas izmantoti zāļu ievadīšanai vai tīrīšanai, tostarp cimdi, jāievieto paaugstināta riska atkritumu iznīcināšanas maisos sadedzināšanai augstā temperatūrā.

#### Sagatavošana

1. 5,2 ml ūdens injekcijām jāinjicē flakonā, izmantojot šļirci un 21. izmēra adatu.
2. Flakons viegli jāskalina, kamēr pulveris ir izšķīdis.
3. Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bez krāsas un bez redzamām daļiņām. Nelietot, ja sagatavotais šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas. Nekratīt.
4. Šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā pēc sagatavošanas, ja tas tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C.

#### Ievadīšana

1. Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai tajās nav nogulšņu — drīkst lietot tikai dzidru, bezkrāsainu šķīdumu bez redzamām daļiņām.
2. Zāles jāievada intravenozi vai intramuskulāri. Šķīdums jāievada lēnām. Injicējot intramuskulāri, devas tilpums bērniem un pusaudžiem nedrīkst būt lielāks par 2 ml, pieaugušajiem — 3 ml. Ievadot intravenozi, sagatavotais šķīdums jāatšķaida 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām vai 5% glikozes šķīdumā.

Atšķaidīto šķīdumu var ievadīt 1–2 stundas kopā ar jau izmantoto nātrija hlorīda (9 mg/ml) vai 5% glikozes infūziju. Oncaspar ievadīšanas laikā neievadiet citas zāles, izmantojot vienu intravenozo sistēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja nav iespējams izlietot nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā ne ilgāk kā 48 stundas (skatīt 6.3. apakšpunktu).

#### Likvidēšana

Oncaspar ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1070/002

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 20. novembris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Exelead, Inc.  
6925 Guion Road  
Indianapolis  
Indiana 46268  
ASV

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Francija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### • Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpmāk noteiktu Oncaspar efektivitāti un drošumu pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu akūtu limfoleikozi, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz pētījuma	2025. gada decembris

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
<p>CAALL-F01 rezultāti (prospektīvs, daudzcentru, kohortas pētījums, kurā tiek novērtēta Oncaspar lietošana pirmās izvēles terapijā kopā ar vairāku vielu ķīmijterapiju bērniem un pusaudžiem ar ALL).</p> <p>Klīniskā pētījuma ziņojums ir jāiesniedz līdz:</p>	

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Oncaspar 750 V/ml šķīdums injekcijām/infūzijām.  
*Pegaspargase*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 ml satur 750 V pegaspargāzes.  
Viens 5 ml flakons šķīduma satur 3750 V.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām/infūzijām  
Viens 5 ml flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Nelietot, ja šķīdumā ir redzamas daļiņas vai tas ir duļķains.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1070/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Oncaspar 750 V/ml pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai.  
*Pegaspargase*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 3750 V pegaspargāzes.  
Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 750 V pegaspargāzes (750 V/ml).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hlorīds, saharoze, kā arī nātrijs hidroksīds un sāļsskābe (pH līmeņa regulēšanai).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai  
1 flakons ar 3750 V pegaspargāzes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Pēc sagatavošanas šķīdums jāizlieto nekavējoties.

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Bīdīnājums: īpaši norādījumi par rīkošanos (skatīt lietošanas instrukciju)

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/15/1070/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Oncaspar 750 V/ml šķīdums injekcijām/infūzijām.  
*pegaspargase*  
Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Oncaspar 750 V/ml pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai.  
*Pegaspargase*  
Intravenozai vai intramuskulārai lietošanai.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3750 V

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Oncaspar 750 V/ml šķīdums injekcijām/infūzijām *pegaspargase*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Oncaspar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Oncaspar lietošanas
3. Kā lietot Oncaspar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Oncaspar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Oncaspar un kādam nolūkam to lieto**

Oncaspar satur pegaspargāzi – enzīmu (asparagināzi), kas sašķeļ asparagīnu – nozīmīgu olbaltumvielu pamatelementu, bez kura šūnas nevar izdzīvot. Parastās šūnas pašas var ražot asparagīnu, bet dažas vēža šūnas nevar. Oncaspar pazemina asparagīna līmeni asins vēža šūnās un aptur vēža šūnu augšanu.

Oncaspar lieto, lai ārstētu akūtu limfoleikozi (ALL) bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam un pieaugušajiem. ALL ir balto asins šūnu vēža veids, kura gadījumā sākas nekontrolēta noteiktu nenobriedušu balto asins šūnu (sauc par limfoblastiem) augšana, nepieļaujot funkcionālo asins šūnu veidošanos. Oncaspar lieto kopā ar citām zālēm.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Oncaspar lietošanas**

**Nelietojiet Oncaspar šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret pegaspargāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums jebkad ir bijis pankreatīts;
- ja Jums jebkad ir bijusi smaga asiņošana pēc asparagināzes terapijas;
- ja Jums jebkad ir bijuši asins recekļi pēc asparagināzes terapijas.

Pastāstiet ārstam, ja kāds no minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja esat kāds no vecākiem bērnam, kurš tiek ārstēts ar Oncaspar, pastāstiet ārstam, ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jūsu bērnu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Oncaspar lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles var nebūt Jums piemērotas šādos gadījumos:

- ja Jums ir bijušas smagas alerģiskas reakcijas pret cita veida asparagināzi, piemēram, nieze, pietūkums vai elpceļu pietūkums, jo Oncaspar lietošana var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas;
- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai ir bijušas smagas asins recekļu veidošanās komplikācijas;
- ja Jums ir drudzis; šīs zāles var paaugstināt Jūsu uzņēmību pret infekcijām;
- ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi vai Jūs lietojat citas zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt aknu darbību; ja Oncaspar lieto kombinācijā ar citām vēža ārstēšanas zālēm, var rasties aknu un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi;

- ja Jums ir sāpes vēderā; Oncaspar terapijas laikā var rasties aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas dažos gadījumos izraisa nāvi.

Šīs zāles var izraisīt asinsreces faktoru svārstības, kas var paaugstināt asiņošanas un/vai trombu veidošanās risku.

Ja esat ar Oncaspar ārstēta bērna vecāki, izstāstiet ārstam, ja kāds no iepriekš minētajiem apstākļiem attiecas uz Jūsu bērnu.

### **Ārstēšanas ar Oncaspar laikā**

Oncaspar ievadīšanas laikā Jūs vienu stundu pēc ārstēšanas uzsākšanas rūpīgi uzraudzīs, vai nerodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes. Tuvumā būs pieejams medicīniskais aprīkojums alerģisku reakciju ārstēšanai.

### Papildu kontroles analīzes

Regulāri noteiks cukura līmeni asinīs un urīnā, veiks aknu un aizkuņģa dziedzera funkcionālos testus un citas analīzes, lai kontrolētu Jūsu veselības stāvokli pirms un pēc ārstēšanas, jo šīs zāles var ietekmēt Jūsu asins sastāvu un citus orgānus.

### **Citas zāles un Oncaspar**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir svarīgi, jo Oncaspar var pastiprināt citu zāļu nevēlamās blakusparādības, iedarbojoties uz aknām, kam ir liela nozīme citu zāļu izvadīšanā no organisma. Bez tam ir īpaši svarīgi informēt ārstu, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm:

- imunizācija ar dzīvju vīrusu vakcīnām trīs mēnešu laikā pēc leikozes ārstēšanas pabeigšanas. Tā var paaugstināt smagu infekciju risku;
- vinkristīns, citas pretvēža zāles. Ja tās lieto vienlaicīgi ar Oncaspar, pastāv paaugstināts blakusparādību vai alerģisku reakciju risks;
- zāles, kas samazina asins spēju recēt, piemēram, antikoagulanti (piemēram, kumarīns/varfarīns un heparīns), dipiridamols, acetilsalicilskābe vai nesteroīdās pretiekaisuma zāles (piemēram, ibuprofēnu vai naproksēnu). Ja tās lieto vienlaicīgi ar Oncaspar, pastāv paaugstināts asiņošanas traucējumu risks;
- zāles, kuru iedarbības pamatā ir šūnu dalīšanās, piemēram, metotreksāts (zāles vēža un artrīta ārstēšanai); tām var mazināties iedarbība;
- prednizons, steroīdu preparāts. Ja to lieto vienlaicīgi ar Oncaspar, ietekme uz asins recēšanas spēju palielinās;
- citarabīns, zāles, ko var lietot vēža ārstēšanai un kas var traucēt Oncaspar iedarbību.

Oncaspar var arī izraisīt izmaiņas aknu darbībā, kas var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet Oncaspar, ja esat grūtniece, jo tā ietekme grūtniecības laikā nav pētīta. Ārsts izlems, vai Jums nepieciešama ārstēšana. Oncaspar terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Oncaspar terapijas laikā perorālie kontracepcijas līdzekļi nav efektīvi. Konsultējieties ar ārstu par labāko kontracepcijas metodi, ko varat izmantot. Arī vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, ja viņi vai viņu partneri tiek ārstēti ar Oncaspar.

Nav zināms, vai pegaspargāze izdalās mātes pienā. Drošuma apsvērumu dēļ ārstēšanas ar Oncaspar laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt, kamēr nav pārtraukta Oncaspar terapija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu lietošanas laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt mehānismus, jo tās var izraisīt miegainību, nogurumu vai apjukumu.

### **Oncaspar satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **3. Kā lietot Oncaspar**

Ārstēšanu ar Oncaspar ir ordinējis ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā. Ārsts, pamatojoties uz Jūsu vecumu un ķermeņa virsmas laukuma, ko aprēķina pēc auguma garuma un ķermeņa masas, izlems, kāda zāļu deva Jums nepieciešama un cik bieži to lietot.

Zāles tiek ievadītas kā šķīdums, veicot injekciju muskulī vai, ja tas ir piemērotāk, vēnā.

### **Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Oncaspar**

Tā kā zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums tiks ievadīta lielāka deva nekā nepieciešams.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā, kas ir maz ticams, medicīniskais personāls Jūs rūpīgi novēros un atbilstoši ārstēs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nopietnas blakusparādības**

**Nekavējoties** konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

#### **Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Aizkuņģa dziedera iekaisums vai citi tā darbības traucējumi (pankreatīts), izraisot spēcīgas sāpes vēderā, kas var izstarot uz muguru, vemšana, paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- Smagas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, pietūkums, nātrene, apgrūtināta elpošana, paaugstināta sirdsdarbība un asinsspiediena pazemināšanās;
- Asins recekļi;
- Drudzis ar zemu leukocītu skaitu.

#### **Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Smaga asiņošana vai zilumi;
- Intensīva trīce (krampji) un samaņas zudums;
- Smaga infekcija ar ļoti augstu ķermeņa temperatūru;
- Aknu darbības traucējumi (piemēram, izmaiņas ādas, urīna vai izkārnījumu krāsā un laboratorisko izmeklējumu rezultātos (paaugstināts aknu enzīmu vai bilirubīna līmenis)).

#### **Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Aknu mazspēja;
- Dzelte;
- Bloķēta žults izplūde no aknām (holestāze);
- Aknu šūnu iznīcināšana (aknu šūnu nekroze).

#### **Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- Smagas ādas reakcijas (toksiska epidermas nekrolīze);
- Nieru darbības traucējumi (piem., izvadītā urīna apjoma izmaiņas, kāju un potīšu tūska);
- Insults;

- Smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt samaņas zudumu un var būt dzīvībai bīstama (anafilaktiskais šoks).

### **Citas blakusparādības**

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

#### **Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Aizkuņģa dziedzera darbības izmaiņas.
- Ķermeņa masas zudums.
- Sāpes kājās (kas var būt trombozes simptoms), sāpes krūtīs vai elpas trūkums (kas var būt asins recekļu veidošanās plaušās simptoms, ko sauc par plaušu emboliju).
- Ēstgribas zudums, vispārējs vājums, vemšana, caureja, slikta dūša.
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs.

#### **Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Eritrocītu skaita samazināšanās.
- Šķidrums uzkrāšanās vēderā (ascīts).
- Drudzis un gripai līdzīgi simptomi.
- Čūlas mutes gļotādā.
- Muguras, locītavu vai vēdera sāpes.
- Augsts tauku un holesterīna līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs.

#### **Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms — sindroms, ko raksturo galvassāpes, apjukums, krampji un redzes zudums, kas pēc kāda laika pazūd.

#### **Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- Leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās.
- Sirdsklauves.
- Drudzis.
- Cistas aizkuņģa dziedzerī, siekalu dziedzeru uztūkums.
- Augsts urīnvielas līmenis Jūsu asinīs; antivielas pret Oncaspar; augsts amonjaka līmenis asinīs, samazināts cukura līmenis asinīs.
- Miegainība, apjukums, viegla pirkstu raustīšanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar Jūsu ķīmijterapijas kursu, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Oncaspar**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes vai kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesasaldēt.

Pēc zāļu atšķaidīšanas šķīdums jālieto nekavējoties. Ja to nav iespējams izlietot nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā ne ilgāk kā 48 stundas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.



Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā likvidēt neizlietotās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Oncaspar satur

Aktīvā viela ir pegaspargāze. Viens ml šķīduma satur 750 vienības pegaspargāzes. Viens 5 ml šķīduma flakons satur 3750 vienības pegaspargāzes.

Citas sastāvdaļas ir nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu „Oncaspar satur nātriju”).

### Oncaspar ārējais izskats un iepakojums

Oncaspar ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām stikla flakonā. Katrā kastītē ir 1 flakons.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

### Ražotājs

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Francija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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 (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**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Stingri ieteicams katru reizi, kad Oncaspar ievada pacientam, reģistrēt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai sasaitētu pacientu un zāļu sēriju.

Ņemot vērā blakusparādību neprognozējamību, Oncaspar drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretvēža ķīmijterapijas zāļu lietošanā.

Terapijas laikā īpaši pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret citām L-asparagināzes formām var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret Oncaspar, piemēram, anafilakse. Standarta piesardzības -

pasākums ir pacientu novērošana vienu stundu, nodrošinot reanimācijas iekārtu un citu anafilakses ārstēšanai nepieciešamo līdzekļu (epinefrīna, skābekļa, intravenozu steroīdu u. c.) pieejamību.

Pacienti jāinformē par iespējamām paaugstinātas jutības reakcijām pret Oncaspar, tai skaitā tūlītēju anafilaksi. Pacientiem, kuri saņem Oncaspar, ir paaugstināts asiņošanas un trombotisku traucējumu risks. Pacientiem jāizskaidro, ka Oncaspar nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas ir saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 2. punktu „Citas zāles un Oncaspar”).

Saskare ar šīm zālēm var izraisīt kairinājumu. Tādēļ, rīkojoties ar šķīdumu un to ievadot, ir jāievēro īpaša piesardzība. Nedrīkst pieļaut tvaiku ieelpošanu un saskari ar ādu un gļotādu, it īpaši ar acu gļotādu. Zālēm nokļūstot acīs, uz ādas vai uz gļotādas, nekavējoties skalot ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkāka informācija ir pieejama zāļu aprakstā.

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Oncaspar 750 V/ml pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai *pegaspargase*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Oncaspar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Oncaspar lietošanas
3. Kā lietot Oncaspar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Oncaspar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Oncaspar un kādam nolūkam to lieto**

Oncaspar satur pegaspargāzi – enzīmu (asparagināzi), kas sašķeļ asparagīnu – nozīmīgu olbaltumvielu pamatelementu, bez kura šūnas nevar izdzīvot. Parastās šūnas pašas var ražot asparagīnu, bet dažas vēža šūnas nevar. Oncaspar pazemina asparagīna līmeni asins vēža šūnās un aptur vēža šūnu augšanu.

Oncaspar lieto, lai ārstētu akūtu limfoleikozi (ALL) bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam un pieaugušajiem. ALL ir balto asins šūnu vēža veids, kura gadījumā sākas nekontrolēta noteiktu nenobriedušu balto asins šūnu (sauc par limfoblastiem) augšana, nepieļaujot funkcionālo asins šūnu veidošanos. Oncaspar lieto kopā ar citām zālēm.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Oncaspar lietošanas**

**Nelietojiet Oncaspar šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret pegaspargāzi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir smaga aknu slimība;
- ja Jums jebkad ir bijis pankreatīts;
- ja Jums jebkad ir bijusi smaga asiņošana pēc asparagināzes terapijas;
- ja Jums jebkad ir bijuši asins recekļi pēc asparagināzes terapijas.

Pastāstiet ārstam, ja kāds no minētajiem gadījumiem attiecas uz Jums. Ja esat kāds no vecākiem bērnam, kurš tiek ārstēts ar Oncaspar, pastāstiet ārstam, ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jūsu bērnu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Oncaspar lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles var nebūt Jums piemērotas šādos gadījumos:

- ja Jums ir bijušas smagas alerģiskas reakcijas pret cita veida asparagināzi, piemēram, nieze, pietūkums vai elpceļu pietūkums, jo Oncaspar lietošana var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas;
- ja Jums ir asinsreces traucējumi vai ir bijušas smagas asins recekļu veidošanās komplikācijas;
- ja Jums ir drudzis; šīs zāles var paaugstināt Jūsu uzņēmību pret infekcijām;
- ja Jums ir bijuši aknu darbības traucējumi vai Jūs lietojat citas zāles, kas var nelabvēlīgi ietekmēt aknu darbību; ja Oncaspar lieto kombinācijā ar citām vēža ārstēšanas zālēm, var rasties aknu un centrālās nervu sistēmas darbības traucējumi;

- ja Jums ir sāpes vēderā; Oncaspar terapijas laikā var rasties aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas dažos gadījumos izraisa nāvi.

Šīs zāles var izraisīt asinsreces faktoru svārstības, kas var paaugstināt asiņošanas un/vai trombu veidošanās risku.

Ja esat ar Oncaspar ārstēta bērna vecāki, izstāstiet ārstam, ja kāds no iepriekš minētajiem apstākļiem attiecas uz Jūsu bērnu.

### **Ārstēšanas ar Oncaspar laikā**

Oncaspar ievadīšanas laikā Jūs vienu stundu pēc ārstēšanas uzsākšanas rūpīgi uzraudzīs, vai nerodas jebkādas smagas alerģiskas reakcijas pazīmes. Tuvumā būs pieejams medicīniskais aprīkojums alerģisku reakciju ārstēšanai.

### Papildu kontroles analīzes

Regulāri noteiks cukura līmeni asinīs un urīnā, veiks aknu un aizkuņģa dziedzera funkcionālos testus un citas analīzes, lai kontrolētu Jūsu veselības stāvokli pirms un pēc ārstēšanas, jo šīs zāles var ietekmēt Jūsu asins sastāvu un citus orgānus.

### **Citas zāles un Oncaspar**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir svarīgi, jo Oncaspar var pastiprināt citu zāļu nevēlamās blakusparādības, iedarbojoties uz aknām, kam ir liela nozīme citu zāļu izvadīšanā no organisma. Bez tam ir īpaši svarīgi informēt ārstu, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm:

- imunizācija ar dzīvju vīrusu vakcīnām trīs mēnešu laikā pēc leikozes ārstēšanas pabeigšanas. Tā var paaugstināt smagu infekciju risku;
- vinkristīns, citas pretvēža zāles. Ja tās lieto vienlaicīgi ar Oncaspar, pastāv paaugstināts blakusparādību vai alerģisku reakciju risks;
- zāles, kas samazina asins spēju recēt, piemēram, antikoagulanti (piemēram, kumarīns/varfarīns un heparīns), dipiridamols, acetilsalicilskābe vai nesteroīdās pretiekaisuma zāles (piemēram, ibuprofēnu vai naproksēnu). Ja tās lieto vienlaicīgi ar Oncaspar, pastāv paaugstināts asiņošanas traucējumu risks;
- zāles, kuru iedarbības pamatā ir šūnu dalīšanās, piemēram, metotreksāts (zāles vēža un artrīta ārstēšanai); tām var mazināties iedarbība;
- prednizons, steroīdu preparāts. Ja to lieto vienlaicīgi ar Oncaspar, ietekme uz asins recēšanas spēju palielinās;
- citarabīns, zāles, ko var lietot vēža ārstēšanai un kas var traucēt Oncaspar iedarbību.

Oncaspar var arī izraisīt izmaiņas aknu darbībā, kas var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet Oncaspar, ja esat grūtniece, jo tā ietekme grūtniecības laikā nav pētīta. Ārsts izlems, vai Jums nepieciešama ārstēšana. Oncaspar terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc tās pārtraukšanas sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Oncaspar terapijas laikā perorālie kontracepcijas līdzekļi nav efektīvi. Konsultējieties ar ārstu par labāko kontracepcijas metodi, ko varat izmantot. Arī vīriešiem jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi, ja viņi vai viņu partneri tiek ārstēti ar Oncaspar.

Nav zināms, vai pegaspargāze izdalās mātes pienā. Drošuma apsvērumu dēļ ārstēšanas ar Oncaspar laikā bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc, un to nedrīkst atsākt, kamēr nav pārtraukta Oncaspar terapija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šo zāļu lietošanas laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus, jo tās var izraisīt miegainību, nogurumu vai apjukumu.

### **Oncaspar satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija katrā devā, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### **3. Kā lietot Oncaspar**

Ārstēšanu ar Oncaspar ir ordinējis ārsts, kuram ir pieredze vēža ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanā. Ārsts, pamatojoties uz Jūsu vecumu un ķermeņa virsmas laukuma, ko aprēķina pēc auguma garuma un ķermeņa masas, izlems, kāda zāļu deva Jums nepieciešama un cik bieži to lietot.

Zāles tiek ievadītas kā šķīdums, veicot injekciju muskulī vai, ja tas ir piemērotāk, vēnā.

### **Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Oncaspar**

Tā kā zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, ir maz ticams, ka Jums tiks ievadīta lielāka deva nekā nepieciešams.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā, kas ir maz ticams, medicīniskais personāls Jūs rūpīgi novēros un atbilstoši ārstēs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nopietnas blakusparādības**

**Nekavējoties** konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

#### **Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Aizkuņģa dziedera iekaisums vai citi tā darbības traucējumi (pankreatīts), izraisot spēcīgas sāpes vēderā, kas var izstarot uz muguru, vemšana, paaugstināts cukura līmenis asinīs.
- Smagas alerģiskas reakcijas ar tādiem simptomiem kā izsitumi, nieze, pietūkums, nātrene, apgrūtināta elpošana, paaugstināta sirdsdarbība un asinsspiediena pazemināšanās.
- Asins recekļi.
- Drudzis ar zemu leukocītu skaitu.

#### **Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Smaga asiņošana vai zilumi.
- Intensīva trīce (krampji) un samaņas zudums.
- Smaga infekcija ar ļoti augstu ķermeņa temperatūru.
- Aknu darbības traucējumi (piemēram, izmaiņas ādas, urīna vai izkārnījumu krāsā un laboratorisko izmeklējumu rezultātos (paaugstināts aknu enzīmu vai bilirubīna līmenis)).

#### **Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Aknu mazspēja.
- Dzelte.
- Bloķēta žults izplūde no aknām (holestāze).
- Aknu šūnu iznīcināšana (aknu šūnu nekroze).

#### **Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- Smagas ādas reakcijas (toksiska epidermas nekrolīze).
- Nieru darbības traucējumi (piem., izvadītā urīna apjoma izmaiņas, kāju un potīšu tūska).
- Insults.

- Smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt samaņas zudumu un var būt dzīvībai bīstama (anafilaktiskais šoks).

### **Citas blakusparādības**

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām blakusparādībām.

#### **Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)**

- Aizkuņģa dziedzera darbības izmaiņas.
- Ķermeņa masas zudums.
- Sāpes kājās (kas var būt trombozes simptoms), sāpes krūtīs vai elpas trūkums (kas var būt asins recekļu veidošanās plaušās simptoms, ko sauc par plaušu emboliju).
- Ēstgribas zudums, vispārējs vājums, vemšana, caureja, slikta dūša.
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs.

#### **Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)**

- Eritrocītu skaita samazināšanās.
- Šķidrums uzkrāšanās vēderā (ascīts).
- Drudzis un gripai līdzīgi simptomi.
- Čūlas mutes gļotādā.
- Muguras, locītavu vai vēdera sāpes.
- Augsts tauku un holesterīna līmenis asinīs, zems kālija līmenis asinīs.

#### **Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1000 cilvēkiem)**

- Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms — sindroms, ko raksturo galvassāpes, apjukums, krampji un redzes zudums, kas pēc kāda laika pazūd.

#### **Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)**

- Leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās.
- Sirdsklauves.
- Drudzis.
- Cistas aizkuņģa dziedzērī, siekalu dziedzera uztūkums.
- Augsts urīnvielas līmenis Jūsu asinīs; antivielas pret Oncaspar; augsts amonjaka līmenis asinīs, samazināts cukura līmenis asinīs.
- Miegainība, apjukums, viegla pirkstu raustīšanās.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar Jūsu ķīmijterapijas kursu, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Oncaspar**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes vai kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).  
Nesasadēt.

Pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja nav iespējams izlieto nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā ne ilgāk kā 48 stundas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka sagatavotais šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā likvidēt neizlietotās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Oncaspar satur**

Aktīvā viela ir pegaspargāze. Katrs flakons satur 3750 V pegaspargāzes.

Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 750 V pegaspargāzes (750 V/ml).

Citas sastāvdaļas ir nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hlorīds, saharoze, nātrijs hidroksīds (pH līmeņa regulēšanai), sālsskābe (pH līmeņa regulēšanai) (skatīt 2. punktu „Oncaspar satur nātriju”).

### **Oncaspar ārējais izskats un iepakojums**

Oncaspar ir balts vai pelēkbalts pulveris. Pēc sagatavošanas šķīdums ir dzidrs, bezkrāsains un bez redzamām daļiņām.

Katrā kastītē ir 1 stikla flakons ar 3750 V pegaspargāzes.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francija

### **Ražotājs**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Francija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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

#### **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



**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Stingri ieteicams katru reizi, kad Oncaspar ievada pacientam, reģistrēt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai sasaisītu pacientu un zāļu sēriju.

Ņemot vērā blakusparādību neprognozējamību, Oncaspar drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze pretvēža ķīmijterapijas zāļu lietošanā.

Terapijas laikā īpaši pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret citām L-asparagināzes formām var rasties paaugstinātas jutības reakcijas pret Oncaspar, piemēram, anafilakse. Standarta piesardzības - pasākums ir pacientu novērošana vienu stundu, nodrošinot reanimācijas iekārtu un citu anafilakses ārstēšanai nepieciešamo līdzekļu (epinefrīna, skābekļa, intravenozu steroīdu u. c.) pieejamību.

Pacienti jāinformē par iespējamām paaugstinātas jutības reakcijām pret Oncaspar, tai skaitā tūlītēju anafilaksi. Pacientiem, kuri saņem Oncaspar, ir paaugstināts asiņošanas un trombotisku traucējumu risks. Pacientiem jāizskaidro, ka Oncaspar nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas ir saistītas ar paaugstinātu asiņošanas risku (skatīt 2. punktu „Citas zāles un Oncaspar”).

Saskare ar šīm zālēm var izraisīt kairinājumu. Tādēļ, rīkojoties ar pulveri un to ievadot, ir jāievēro īpaša piesardzība. Nedrīkst pieļaut tvaiku ieelpošanu un saskari ar ādu un gļotādu, it īpaši ar acu gļotādu. Zālēm nokļūstot acīs, uz ādas vai uz gļotādas, nekavējoties skalot ar lielu daudzumu ūdens vismaz 15 minūtes.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **Instrukcijas par to, kā sagatavot, uzglabāt un likvidēt Oncaspar**

#### Norādījumi par rīkošanos

1. Personāls ir jāapmāca, kā rīkoties ar zālēm un kā tās pārvietot (darbinieces grūtnieces ar šīm zālēm nedrīkst rīkoties).
2. Jāizmanto aseptiskā metode.
3. Jāievēro procedūras par pareizu rīkošanos ar pretvēža līdzekļiem.
4. Rīkojoties ar Oncaspar, ieteicams izmantot vienreizējās lietošanas cimdus un aizsargapģērbu.
5. Visi priekšmeti, kas izmantoti zāļu ievadīšanai vai tīrīšanai, tostarp cimdi, jāievieto paaugstināta riska atkritumu iznīcināšanas maisos sadedzināšanai augstā temperatūrā.

#### Sagatavošana

1. 5,2 ml ūdens injekcijām jāinjicē flakonā, izmantojot šļirci un 21. izmēra adatu.
2. Flakons ir viegli jāskalina, kamēr pulveris ir izšķīdis.
3. Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bez krāsas un bez redzamām daļiņām. Nelietot, ja sagatavotais šķīdums ir duļķains vai tajā ir redzamas daļiņas. Nekratīt.
4. Šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā pēc sagatavošanas, ja tas tiek uzglabāts temperatūrā līdz 25 °C.

#### Ievadīšana

1. Parenterāli lietojamās zāles pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai tajās nav nogulšņu — drīkst lietot tikai dzidru, bezkrāsainu šķīdumu bez redzamām daļiņām.
2. Zāles jāievada intravenozi vai intramuskulāri. Šķīdums jāievada lēnām. Injicējot intramuskulāri, devas tilpums bērniem un pusaudžiem nedrīkst būt lielāks par 2 ml, pieaugušajiem — 3 ml. Ievadot intravenozi, sagatavotais šķīdums jāatšķaida 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumā injekcijām vai 5% glikozes šķīdumā. Atšķaidīto šķīdumu var ievadīt 1–2 stundas kopā ar jau izmantoto nātrija hlorīda (9 mg/ml) šķīduma vai 5% glikozes infūziju. Oncaspar ievadīšanas laikā neievadiet citas zāles, izmantojot vienu intravenozo sistēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šķīdums jālieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja nav iespējams izlietot nekavējoties, atšķaidīto šķīdumu var uzglabāt 2°C – 8°C temperatūrā ne ilgāk kā 48 stundas

#### Likvidēšana

Oncaspar ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkāka informācija ir pieejama zāļu aprakstā.