

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Oncaspar 750 e./ml prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala raztopine vsebuje 3.750 enot (e.)** pegaspargaze*.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 750 e. pegaspargaze (750 e./ml).

* Učinkovina je kovalentni konjugat L-asparaginaze, pridobljene iz bakterije *Escherichia coli*, z monometoksipolietilenglikolom

** Ena enota je opredeljena kot količina encima, ki je potrebna za sprostitvev 1 μ mol amoniaka na minuto pri pH 7,3 in 37 °C

Jakosti tega zdravila ne smemo primerjati z jakostjo druge pegilirane ali nepegilirane beljakovine iz iste terapevtske skupine. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Bel do umazano bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Oncaspar je indicirano kot sestavina kombiniranega citostatičnega zdravljenja pri akutni limfoblastni levkemiji (ALL) pri pediatričnih bolnikih od rojstva do 18 let in pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Oncaspar smejo predpisati in dajati samo zdravniki in/ali zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje pri uporabi citostatičnih zdravil. Zdravilo se lahko daje samo v bolnišnici, kjer je na voljo primerna oprema za oživljanje. Bolnike moramo med dajanjem zdravila skrbno spremljati za vse morebitne neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Oncaspar se običajno daje kot del kombiniranih protokolov za kemoterapijo skupaj z drugimi citostatiki (glejte tudi poglavje 4.5).

Priporočena premedikacija

Da bi zmanjšali tveganje in resnost tako infuzijskih kot preobčutljivostnih reakcij (glejte poglavje 4.4), dajte bolnikom premedikacijo s paracetamolom, antagonistom histaminskih receptorjev H1 (npr. difenhidraminom) in antagonistom histaminskih receptorjev H2 (npr. famotidinom) 30 – 60 minut pred dajanjem zdravila Oncaspar.

Pediatrični bolniki in odrasli, stari ≤ 21 let

Priporočeni odmerek pri bolnikih s telesno površino (BSA – Body Surface Area) $\geq 0,6$ m² in starih ≤ 21 let je 2.500 e. pegaspargaze (ustreza 3,3 ml zdravila Oncaspar)/m² telesne površine vsakih 14 dni.

Otroci s telesno površino $< 0,6 \text{ m}^2$ morajo prejeti 82,5 e. pegaspargaze (kar ustreza 0,1 ml zdravila Oncaspar)/kg telesne mase vsakih 14 dni.

Odrasli, stari > 21 let

Če ni drugače predpisano, je priporočeno odmerjanje pri odraslih, starih > 21 let, 2.000 e. pegaspargaze (ustreza 2,67 ml zdravila Oncaspar)/ m^2 telesne površine vsakih 14 dni.

Zdravljenje se lahko spremlja na podlagi aktivnosti serumske asparaginaze, izmerjene pred naslednjim dajanjem pegaspargaze. Če aktivnost asparaginaze ne doseže ciljne vrednosti, se lahko razmisli o prehodu na drugo zdravilo z asparaginazo (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Ker je pegaspargaza beljakovina z veliko molekulsko maso, se ne izloča skozi ledvice in pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka.

Starejši bolniki

Podatkov pri bolnikih, starejših od 65 let, je malo.

Način uporabe

Zdravilo Oncaspar se lahko daje z intramuskularno (i.m.) injekcijo ali intravensko (i.v.) infuzijo.

Pri manjših količinah je priporočeno intramuskularno dajanje. Če zdravilo Oncaspar injiciramo intramuskularno, injicirani volumen na enem mestu ne sme preseči 2 ml pri otrocih in mladostnikih ter 3 ml pri odraslih bolnikih. Če dajemo večji volumen, moramo odmerek razdeliti in ga dati na več mestih injiciranja.

Intravensko infuzijo zdravila Oncaspar običajno dajemo v obdobju od 1 do 2 ur v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%) za injiciranje ali 5-% raztopino glukoze.

Razredčena raztopina se lahko daje skupaj z infuzijo, ki je že v uporabi, bodisi z natrijevim kloridom 9 mg/ml ali s 5-% glukozo. V času dajanja zdravila Oncaspar skozi isto intravensko linijo ne infundirajte drugih zdravil.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja tega zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda jetrna okvara (bilirubin > 3 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti [ULN]; transaminaze > 10 -kratna ULN).

Anamneza hude tromboze pri predhodnem zdravljenju z L-asparaginazo.

Anamneza pankreatitisa, vključno s pankreatitisom v povezavi s predhodnim zdravljenjem z L-asparaginazo (glejte poglavje 4.4).

Anamneza resnih hemoragičnih dogodkov pri predhodnem zdravljenju z L-asparaginazo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Protitelesa proti asparaginazi

Prisotnost protiteles proti asparaginazi je lahko povezana z nizko aktivnostjo asparaginaze zaradi potencialne nevtralizirajoče aktivnosti teh protiteles. V takšnih primerih je treba razmisliti o prehodu na drugo zdravilo z asparaginazo.

Da se izključi pospešeno zmanjševanje aktivnosti asparaginaze, se lahko meri aktivnost asparaginaze v serumu ali plazmi.

Preobčutljivost

Med zdravljenjem, vključno pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za formulacije z asparaginazo iz *E. coli*, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije na pegaspargazo, vključno z življenjsko nevarno anafilaksijo. Druge preobčutljivostne reakcije lahko vključujejo angioedem, otekanje ustnic, otekanje oči, eritem, znižanje krvnega tlaka, bronhospazem, dispnejo, pruritus in izpuščaj (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolniki naj dobijo premedikacijo 30–60 minut pred dajanjem zdravila Oncaspar (glejte poglavje 4.2).

Rutinski previdnostni ukrep je, da bolnika spremljamo 1 uro po dajanju z razpoložljivo opremo za oživljanje in drugimi primernimi sredstvi za zdravljenje anafilaksije (adrenalin, kisik, intravenski steroidi itd.). Zdravljenje z zdravilom Oncaspar moramo prekiniti pri bolnikih z resnimi preobčutljivostnimi reakcijami (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Kot protiukrep lahko, odvisno od resnosti simptomov, uporabimo antihistaminike, kortikosteroide in vazopresorje.

Učinki na trebušno slinavko

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Oncaspar, so poročali o pankreatitisu, vključno s hemoragičnim ali nekrotizirajočim pankreatitisom s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike moramo poučiti o znakih in simptomih pankreatitisa, ki je lahko smrten, če ga ne zdravimo.

Če obstaja sum na pankreatitis, moramo uporabo zdravila Oncaspar prekiniti. Če pankreatitis potrdimo, zdravila Oncaspar ne smemo več uvesti.

Pogosto moramo določati raven amilaze v serumu in/ali lipaze, da prepoznamo zgodnje znake vnetja trebušne slinavke. Pri sočasni uporabi zdravila Oncaspar in prednizona moramo spremljati ravni glukoze v krvi, saj se lahko pojavi motnja tolerance za glukozo.

Koagulopatija

Pri bolnikih, ki prejema pegaspargazo, se lahko pojavijo resni trombotični dogodki, vključno s trombozo sagitalnega sinusa (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z zdravilom Oncaspar moramo prekiniti pri bolnikih z resnimi trombotičnimi dogodki.

Pri bolnikih, ki prejema pegaspargazo, se lahko pojavijo podaljšan protrombinski čas (PČ), podaljšan parcialni tromboplastinski čas (PTČ), hipofibrinogenemija in znižanje vrednosti antitrombina III. Na začetku zdravljenja, redno med zdravljenjem in po njem moramo spremljati koagulacijske parametre, zlasti pri sočasni uporabi drugih zdravil z antikoagulacijskimi učinki (kot so acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila) (glejte poglavje 4.5), ali pri sočasni kemoterapevtski shemi, ki vključuje dajanje metotreksata, daunorubicina in kortikosteroidov.

V primeru izrazitega znižanja ravni fibrinogena ali pomanjkanja antitrombina III (ATIII) moramo razmisliti o ustreznem nadomestnem zdravljenju.

Osteonekroza

Ob prisotnosti glukokortikoidov je osteonekroza (avaskularna nekroza) možen zaplet hiperkoagulabilnosti, opazen pri otrocih in mladostnikih, z večjo pojavnostjo pri dekletih (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri otrocih in mladostnikih je zato priporočljivo skrbno spremljanje, da se ugotovijo klinični znaki/simptomi osteonekroze. Klinična presoja lečечеega zdravnika mora biti vodilo

za načrt obravnave bolnika, ki temelji na individualni oceni koristi in tveganja v skladu s standardnimi smernicami zdravljenja ALL in principi podporne oskrbe.

Učinki na jetra

Kombinirano zdravljenje z zdravilom Oncaspar in hepatotoksičnimi zdravili lahko privede do hude toksičnosti za jetra.

Previdnost je potrebna, če zdravilo Oncaspar dajemo v kombinaciji s hepatotoksičnimi zdravili, zlasti v primeru obstoječe okvare jeter. Bolnike moramo spremljati za spremembe v parametrih jetrne funkcije.

Pri kombiniranju zdravljenja z L-asparaginazo z zaviralci tirozin-kinaze (npr. imatinibom) je možno povečanje tveganja za hepatotoksičnost pri bolnikih s pozitivnim kromosomom Philadelphia, kar je treba upoštevati, kadar se odločamo za uporabo zdravila Oncaspar pri teh bolnikih.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Oncaspar v kombinaciji s standardno kemoterapijo, so opazili jetrno venookluzivno bolezen (VOD - veno-occlusive disease), vključno s hudimi, življenjsko ogrožajočimi in potencialno smrtnimi primeri, vključno med indukcijsko fazo večfazne kemoterapije (glejte poglavje 4.8).

Znaki in simptomi VOD vključujejo hitro povečanje telesne mase, zastajanje tekočine z ascitesom hepatomegalijo, trombocitopenijo in hitro zvišanje bilirubina. Prepoznavanje dejavnikov tveganja, kot je že obstoječa bolezen jeter ali VOD v anamnezi, je bistveno za njeno preprečevanje. Hitro prepoznavanje in ustrezno upravljanje VOD ostaja nujno. Bolnike, pri katerih se pojavi to stanje, je treba zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

Zaradi tveganja za hiperbilirubinemijo je priporočljivo spremljati ravni bilirubina na začetku in pred vsakim odmerkom.

Učinki na osrednje živčevje

Kombinirano zdravljenje z zdravilom Oncaspar lahko privede do toksičnosti za osrednje živčevje. Poročali so o primerih encefalopatije (vključno s sindromom posterioorne reverzibilne levkoencefalopatije) (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Oncaspar lahko povzroči znake in simptome v osrednjem živčnem sistemu, ki se pokažejo kot somnolenca, zmedenost, konvulzije. Bolnike moramo skrbno spremljati glede takšnih simptomov, zlasti če zdravilo Oncaspar uporabljamo skupaj z nevrotoksičnimi zdravili (kot sta vinkristin in metotreksat, glejte poglavje 4.5).

Mielosupresija

Pegaspargaza lahko povzroči mielosupresijo neposredno ali posredno (s spreminjanjem mielosupresivnih učinkov drugih zdravil, kot sta metotreksat in 6-merkaptopurin). Zato lahko uporaba zdravila Oncaspar poveča tveganje za okužbe.

Zmanjšanje števila limfoblastov v obtoku je zelo izrazito in v prvih dneh po začetku zdravljenja je pogosto opaziti normalno ali prenizko število levkocitov. To je lahko povezano z izrazitim zvišanjem ravni sečne kisline v serumu. Pojavi se lahko nefropatija zaradi sečne kisline. Za spremljanje terapevtskega učinka moramo skrbno spremljati krvno sliko in kostni mozeg.

Hiperamoniemija

Asparaginaza pospešuje hitro pretvorbo asparagina in glutamina v asparaginsko kislino in glutaminsko kislino, stranski produkt obeh reakcij pa je amoniak (glejte poglavje 5.1). Intravensko dajanje asparaginaze lahko zato povzroči hitro naraščanje ravni amoniaka v serumu po dajanju zdravila.

Simptomi hiperamoniemije so pogosto prehodne narave in lahko vključujejo: navzeo, bruhanje, glavobol, omotico in izpuščaj. V hudih primerih se lahko pojavi encefalopatija z jetrno okvaro ali brez

nje, zlasti pri starejših bolnikih, ki je lahko življenjsko nevarna ali smrtna. Če se pojavijo simptomi hiperamoniemije, moramo ravnati amoniaka natančno spremljati.

Kontracepcija

Med zdravljenjem z zdravilom Oncaspar in še najmanj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Oncaspar je treba uporabljati učinkovito neperoralno metodo kontracepcije. Ker posredne interakcije med peroralnimi kontraceptivi in pegaspargazo ni mogoče izključiti, uporabe peroralnih kontraceptivov ne štejejo za sprejemljivo metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Znižanje ravni serumskih beljakovin, ki jih povzroči pegaspargaza, lahko poveča toksičnost drugih zdravil, ki se vežejo na beljakovine.

Poleg tega lahko pegaspargaza, z inhibicijo sinteze beljakovin in celične delitve, moti mehanizem delovanja drugih učinkovin, ki za svoj učinek potrebujejo celično delitev, kot je npr. metotreksat.

Metotreksat in citarabin lahko povzročita različno medsebojno delovanje z zdravilom Oncaspar: predhodno dajanje lahko sinergistično poveča delovanje pegaspargaze. Če ti učinkovini damo naknadno, je lahko učinek pegaspargaze antagonistično oslavljen.

Pegaspargaza lahko moti presnovo in očistek drugih zdravil, zaradi njenih učinkov na sintezo beljakovin in delovanje jeter, pa tudi zaradi kombinirane uporabe z drugimi kemoterapevtiki z dokazano interakcijo z encimi CYP.

Uporaba zdravila Oncaspar lahko privede do spremenljivih ravni faktorjev strjevanja krvi. To lahko spodbuja nagnjenost h krvavitvam in/ali k trombozi. Zato je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju antikoagulantov, kot so kumarin, heparin, dipiridamol, acetilsalicilna kislina ali nesteroidna protivnetna zdravila, ali pri sočasnem dajanju kemoterapevtske sheme, ki vključuje metotreksat, daunorubicin, kortikosteroide.

Pri sočasni uporabi glukokortikoidov (npr. prednizona) in pegaspargaze lahko spremembe v koagulacijskih parametrih (npr. padec ravni fibrinogena in pomanjkanje antitrombina III, ATIII) postanejo bolj izrazite.

Pegaspargaza lahko prek potencialnega povečanja izpostavljenosti deksametazonu ob sočasni uporabi poveča tveganje za osteonekrozo, povzročeno z glukokortikoidi, pri otrocih in mladostnikih, z večjo pojavnostjo pri dekletih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Uporaba vinkristina neposredno pred ali sočasno s pegaspargazo lahko poveča toksičnost zdravila Oncaspar. Dajanje zdravila Oncaspar pred vinkristinom lahko poveča nevrotoksičnost vinkristina. Zato je treba vinkristin dati vsaj 12 ur pred dajanjem zdravila Oncaspar, da se toksičnost zmanjša na najmanjšo možno mero.

Ni mogoče izključiti možnosti posredne interakcije med pegaspargazo in peroralnimi kontraceptivi zaradi hepatotoksičnosti pegaspargaze, ki lahko privede do zmanjšanja jetrnega očistka peroralnih kontraceptivov. Zato sočasna uporaba zdravila Oncaspar s peroralnimi kontraceptivi ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo zato uporabiti drugo metodo kontracepcije, kot pa je peroralna (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasno cepljenje z živimi cepivi lahko poveča tveganje za hude okužbe, kar je posledica imunosupresivne aktivnosti pegaspargaze, prisotnosti osnovne bolezni in kombinirane kemoterapije

(glejte poglavje 4.4). Bolnika lahko zato cepimo z živimi oslabljenimi virusnimi cepivi ne prej kot 3 mesece po zaključku celotnega zdravljenja levkemije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske morajo med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Oncaspar uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker posredne interakcije med peroralnimi kontraceptivi in pegaspargazo ni mogoče izključiti, peroralnih kontraceptivov ne štejemo za dovolj varne v takšni klinični situaciji. Ženske v rodni dobi morajo uporabiti drugo metodo kontracepcije, kot pa je peroralna (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Podatki o uporabi L-asparaginaze pri nosečnicah so omejeni, podatkov o uporabi zdravila Oncaspar pri nosečnicah ni. Študije vpliva pegaspargaze na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso bile opravljene, vendar so v študijah na živalih z L-asparaginazo ugotovili teratogenost (glejte poglavje 5.3). Zdravila Oncaspar zaradi navedenega in farmakoloških lastnosti ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s pegaspargazo.

Dojenje

Ni znano, ali se pegaspargaza izloča v materino mleko. Zaradi farmakoloških lastnosti zdravila tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Kot previdnostni ukrep moramo dojenje med zdravljenjem z zdravilom Oncaspar prekiniti in ga smemo nadaljevati šele po prekinitvi uporabe zdravila Oncaspar.

Plodnost

Študije učinka pegaspargaze na plodnost niso bile opravljene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Oncaspar ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Oncaspar in sočasno z drugimi kemoterapevtiki, so opazili naslednje neželene učinke: somnolenco, zmedenost, omotico, sinkopo, epileptični napad.

Bolnikom moramo svetovati, naj med prejemanjem zdravila Oncaspar ne vozijo ali upravljajo strojev, če se pri njih pojavijo zgoraj navedeni ali drugi neželeni učinki, ki lahko ovirajo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, izvirajo iz podatkov kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja zdravila Oncaspar, pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo (ALL). Varnostni profil temelji na randomiziranih, nadzorovanih, prospektivnih in odprtih multicentričnih študijah zdravila Oncaspar v odmerku 2.500 e./m², ki so ga dajali intravensko kot primerjalno zdravljenje (študiji DFCI 11-001 in AALL07P4). Poleg tega so bile za ugotavljanje varnostnega profila upoštevane tudi druge študije zdravila Oncaspar, kot je študija, ki je primerjala farmakokinetiko tekočih in liofiliziranih formulacij pegaspargaze (CL2-95014-002), njena nadaljevalna študija (CL2-95014-003) in študiji z intramuskularno uporabo (študiji CCG-1962 in CCG-1991) (glejte poglavje 5.1 za študiji CCG-1962 in CCG-1991).

Med najpogostejše neželene učinke zdravila Oncaspar (ugotovljene v najmanj 2 študijah s pogostnostjo > 10 %) so spadali: zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven bilirubina v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, hipertrigliceridemija, hiperglikemija in febrilna nevtropenija.

Med najpogostejše hude neželene učinke zdravila Oncaspar (stopnje 3 ali 4), ugotovljene v študijah DFCI 11-001 in AALL07P4, s pogostnostjo > 5 % so spadali: zvišana raven alanin-aminotransferaze,

zvišana raven aspartat-aminotransferaze, zvišana raven bilirubina v krvi, febrilna nevtropenija, hiperglikemija, zvišana raven lipaze in pankreatitis.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki in njihove pogostnosti so navedeni v Preglednici 1. Pogostnosti so določene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z zdravilom Oncaspar

Organski sistem po standardu MedDRA	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti: okužbe, sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti: febrilna nevtropenija
	Pogosti: anemija, koagulopatija
	Neznana: odpoved kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	Zelo pogosti: preobčutljivost, urtikarija, anafilaktična reakcija
	Neznana: anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti: zmanjšan apetit, hiperglikemija
	Pogosti: hiperlipidemija, hiperholesterolemija
	Neznana: diabetična ketoacidoza, hipoglikemija
Psihiatrične motnje	Neznana: stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	Pogosti: epileptični napad, periferna motorična nevropatija, sinkopa
	Redki: sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije
	Neznana: somnolenca, tremor*
Žilne bolezni	Zelo pogosti: embolija**
	Pogosti: tromboza***
	Neznana: cerebrovaskularni insult, krvavitev, tromboza zgornjega sagitalnega sinusa
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti: hipoksija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti: pankreatitis, driska, bolečine v trebuhu, navzea
	Pogosti: bruhanje, stomatitis, ascites
	Redki: nekrotizirajoči pankreatitis, hemoragični pankreatitis
	Neznana: psevdociista trebušne slinavke, parotitis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:	Pogosti: hepatotoksičnost, zamaščena jetra
	Redki: jetrna nekroza, zlatenica, holestaza, jetrna odpoved
	Neznana: venookluzivna bolezen
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti: izpuščaj
	Neznana: toksična epidermalna nekroliza*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti: bolečine v okončinah
	Neznana: osteonekroza (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Bolezni sečil	Neznana: akutna odpoved ledvic*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana: pireksija

Organski sistem po standardu MedDRA	Neželeni učinek
Preiskave	Zelo pogosti: zmanjšana telesna masa, hipoalbuminemija, zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze, hipertrigliceridemija, znižana raven fibrinogena v krvi, zvišana raven lipaze, zvišana raven amilaze, podaljšani aktivirani parcialni tromboplastinski čas, zvišana raven bilirubina v krvi, znižana raven antitrombina III****, zmanjšano število nevtrofilcev****
	Pogosti: podaljšani protrombinski čas, zvišano internacionalno normalizirano razmerje, hipokaliemija, zvišana raven holesterola v krvi, hipofibrinogenemija, zvišana raven gama-glutamil transferaze
	Neznana: zvišana raven sečnine v krvi, protitelesa proti pegaspargazi, , zmanjšano število trombocitov, hiperamoniemija

*Neželeni učinki, ugotovljeni pri drugih asparaginazah v istem razredu

**Primere pljučne embolije, venske tromboze, venske tromboze v okončini in površinskega tromboflebitisa so ugotovili v študiji DFCI 11 001

***Legenda: tromboza CZS

****Primere znižane ravni antitrombina III in zmanjšane števila nevtrofilcev so opazili v študijah CL2-95014-002 in CL2-95014-003

Opis izbranih neželenih učinkov

V povezavi z zdravljenjem z asparaginazo so opazili naslednje neželene učinke. Čeprav niso bili konkretno povezani z uporabo pegaspargaze, se lahko pojavijo med uporabo zdravila Oncaspar:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zdravilo Oncaspar lahko povzroči blago do zmerno mielosupresijo in lahko vpliva na vse tri linije krvnih celic.

Približno polovica vseh resnih krvavitev in tromboz vpliva na možganske žile in lahko npr. privede do možganske kapi, epileptičnih napadov, glavobola in izgube zavesti.

Bolezni živčevja

Zdravilo Oncaspar lahko povzroči motnje osrednjega živčnega sistema, ki se kažejo kot konvulzije, redkeje pa kot stanje zmedenosti in somnolenca (blago oslABLJena zavest).

V redkih primerih se lahko pojavi sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS).

V zelo redkih primerih je bil opisan blag tremor v prstih.

Bolezni prebavil

Pri približno polovici bolnikov se pojavijo blage do zmerne reakcije v prebavilih, kot so izguba apetita, siljenje na bruhanje, bruhanje, trebušni krči, driska in izguba telesne mase.

Akutni pankreatitis se lahko pojavi pogosto. V posameznih primerih so poročali o tvorbi psevdociste (do štiri mesece po zadnjem zdravljenju).

Hemoragični ali nekrotizirajoči pankreatitis se pojavi redko. Pri zdravljenju z L-asparaginazo je opisan en primer pankreatitisa s sočasnim akutnim parotitisom. Poročali so o posameznih primerih hemoragičnega ali nekrotizirajočega pankreatitisa s smrtnim izidom.

Med zdravljenjem z zdravilom Oncaspar in po njegovem zaključku se lahko zviša raven amilaze v serumu.

Bolezni sečil

Med zdravljenjem s shemami, ki vsebujejo L-asparaginazo, se lahko v redkih primerih razvije akutna ledvična odpoved.

Bolezni kože in podkožja

Na koži se lahko pojavijo alergijske reakcije. V povezavi z L-asparaginazo je bil opisan en primer toksične epidermalne nekrolize (Lyellov sindrom).

Bolezni endokrinega sistema

Pogoste so spremembe endokrine funkcije trebušne slinavke, ki se izražajo predvsem v obliki nenormalne presnove glukoze. Opisani sta bili diabetična ketoacidoza in hiperosmolarna hiperglikemija, ki se običajno odzoveta na uporabo insulina.

Presnovne in prehranske motnje

Opazili so spremembe ravni serumskih lipidov, ki so v večini primerov brez kliničnih simptomov in zelo pogoste.

Zvišanje ravni sečnine v serumu se pojavlja redno, je neodvisno od odmerka in skoraj vedno znak predledvičnega presnovnega neravnovesja.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Po injiciranju se lahko pojavi zvišana telesna temperatura, ki običajno izzveni spontano.

Bolezni imunskega sistema

Zaznali so specifična protitelesa proti pegaspargazi, ki so bila občasno povezana s preobčutljivostnimi reakcijami. Zaznali so tudi nevtralizirajoča protitelesa, ki so zmanjšala klinično učinkovitost.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije na zdravilo Oncaspar, vključno z življenjsko nevarno anafilaksijo, angioedemom, otekanjem ustnic, otekanjem oči, eritemom, znižanim krvnim tlakom, bronhospazmom, dispnejo, pruritumom in izpuščajem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Spremembe jetrnih parametrov so pogoste. Pogosta so zvišanja ravni transaminaz v serumu in zvišanja ravni bilirubina v serumu, ki so neodvisna od odmerka.

Hitro pridobivanje telesne mase, zastajanje tekočine z ascitesom, hepatomegalija, povezana s hitrim zvišanjem bilirubina v serumu, in vztrajna trombocitopenija lahko kažejo na tveganje za nastanek hude VOD, ki je lahko usodna, če je ne zdravimo (glejte poglavje 4.4).

Zelo pogosto lahko opazimo zamaščena jetra. Poročali so o redkih primerih holestaze, ikterusa, nekroze jetrnih celic in jetrne odpovedi s smrtnim izidom.

Okvarjena sinteza beljakovin lahko privede do znižanja ravni beljakovin v serumu. Pri večini bolnikov se med zdravljenjem pojavi od odmerka neodvisno znižanje ravni albumina v serumu.

Tipi neželenih učinkov pri zdravilu Oncaspar so podobni tistim opaženim pri nativni nepegilirani L-asparaginazi (npr. nativne asparaginaze iz *E. coli*).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih nenamernega prevelikega odmerjanja zdravila Oncaspar. Po prevelikem odmerjanju so opazili zvišane ravni jetrnih encimov, izpuščaj in hiperbilirubinemijo. Specifičnega farmakološkega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni. V primeru prevelikega odmerjanja moramo bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in jih ustrezno obravnavati s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX24

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja L-asparaginaze je encimska cepitev aminokisline L-asparagina v asparaginsko kislino in amoniak. Upad ravni L-asparagina v krvi povzroči inhibicijo sinteze beljakovin, sinteze DNA in sinteze RNA, zlasti v levkemičnih mieloblastih, ki niso sposobni sintetizirati L-asparagina, zato pride do apoptoze.

V nasprotju z njimi so normalne celice sposobne sintetizirati L-asparagin in jih hiter upad ravni L-asparagina med zdravljenjem z encimom L-asparaginazo manj prizadene. PEGilacija ne spremeni encimskih lastnosti L-asparaginaze, temveč vpliva na farmakokinetiko in imunogenost encima.

Farmakodinamični učinki

Antilevkemični učinek L-asparaginaze je povezan s trajnim upadom ravni L-asparagina v krvi in likvorju. Farmakodinamični učinek zdravila Oncaspar so ocenili po intramuskularnem dajanju (študija CCG-1962) in intravenskem dajanju (AALL07P4).

V študiji CCG-1962 so ocenili farmakodinamični učinek zdravila Oncaspar na osnovi zaporednih meritev asparagina v serumu ($n = 57$) in likvorju ($n = 50$) pri pediatričnih bolnikih z novo diagnozo ALL s standardnim tveganjem, ki so prejeli tri intramuskularne odmerke zdravila Oncaspar ($2.500 \text{ enot/m}^2 \text{ BSA}$), po eno injekcijo med indukcijo in dvema fazama pozne intenzifikacije zdravljenja. Znižanje ravni asparagina v serumu je bilo ugotovljeno 4. dan po prvem indukcijskem odmerku, medtem ko je bila raven najnižja 10. dan po odmerku. Raven asparagina v serumu približno $1 \mu\text{M}$ je vztrajala približno 3 tedne. Raven asparagina je upadla na $< 3 \mu\text{M}$, če je bila aktivnost asparaginaze $> 0,1 \text{ e./ml}$. V likvorju je raven asparagina upadla z vrednosti $2,3 \mu\text{M}$ pred zdravljenjem na $1,1 \mu\text{M}$ 7. dan oz. na $0,6 \mu\text{M}$ 28. dan indukcije (glejte poglavje Klinična učinkovitost in varnost).

V študiji AALL07P4 so farmakodinamični učinek zdravila Oncaspar ocenili pri 47 ocenljivih osebah z ALL B-prekurzorjev z visokim tveganjem, ki so med fazo indukcije in konsolidacije prejeli intravenske odmerke zdravila Oncaspar $2.500 \text{ e./m}^2 \text{ BSA}$. Ravni L-asparagina v plazmi so se znižale pod mejo določljivosti testa v 24 urah po indukcijskem in prvem konsolidacijskem odmerku zdravila Oncaspar. Te ravni so se ohranile približno dva tedna. Znižanje ravni asparagina v likvorju je bilo ugotovljeno 4. dan po indukcijskem odmerku, raven pa je ostala v glavnem nezaznavna do 18. dne po odmerku.

Na podlagi rezultatov teh dveh študij odmerka zdravila Oncaspar $2.500 \text{ e./m}^2 \text{ BSA}$, ki se daje intramuskularno (CCG-1962) in intravensko (AALL07P4), zagotavlja ohranjanje znižanih ravni L-asparagina približno dva tedna po odmerjanju.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Oncaspar so ocenjevali na podlagi treh kliničnih študij z zdravilom Oncaspar raztopina za injiciranje/infundiranje kot zdravilom prve izbire pri ALL: študije CCG-1962 pri bolnikih z ALL z običajnim tveganjem, študije AALL07P4 pri bolnikih z ALL z visokim tveganjem in študije DFCI 11-001, v katero so bili vključeni bolniki z ALL z običajnim in visokim tveganjem.

Učinkovitost zdravila Oncaspar pri ALL pri bolnikih z recidivno/neodzivno boleznijo in anamnezo predhodne klinične alergijske reakcije na nativno L-asparaginazo iz *E. coli* je temeljila na združenih

skupini 94 bolnikov iz šestih odprtih študij [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 in ASP-001C/003C].

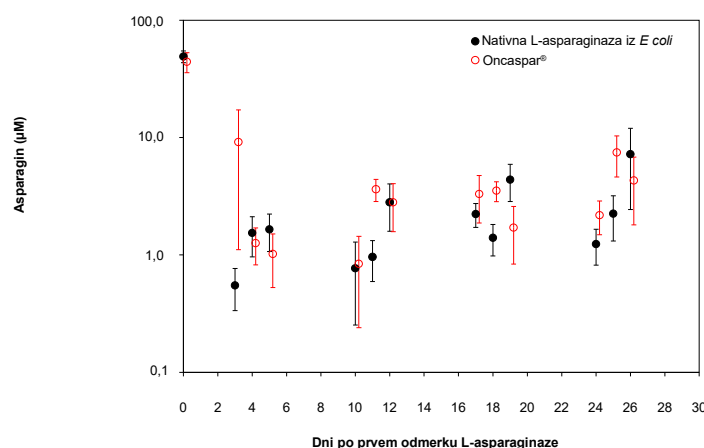
Zdravljenje prve izbire (bolniki z ALL brez preobčutljivosti za nativno L-asparaginazo iz *E. coli*)

Varnost in učinkovitost zdravila Oncaspar so ocenili v odprti, multicentrični, randomizirani, aktivno kontrolirani študiji (študija CCG-1962). V tej študiji so 118 pediatričnih bolnikov, starih od 1 do 9 let, s predhodno nezdravljeno ALL s standardnim tveganjem, randomizirali v razmerju 1:1 na prejetje zdravila Oncaspar ali nativne L-asparaginaze iz *E. coli* kot del kombinirane terapije. Zdravilo Oncaspar so dajali intramuskularno v odmerku 2.500 enot/m² BSA 3. dan 4-tedenske indukcijske faze in 3. dan obeh 8-tedenskih faz pozne intenzifikacije. Nativno L-asparaginazo iz *E. coli* so dajali intramuskularno v odmerku 6.000 enot/m² BSA trikrat na teden v skupno 9 odmerkih med indukcijo in v skupno 6 odmerkih med obema fazama pozne intenzifikacije.

Primarna določitev učinkovitosti je temeljila na dokazu podobnega upada ravni asparagina (obseg in trajanje) v skupini, ki je prejela zdravilo Oncaspar, in skupini, ki je prejela nativno L-asparaginazo iz *E. coli*. Cilj, opredeljen v protokolu, je bil doseči upad ravni asparagina na serumsko koncentracijo $\leq 1 \mu\text{M}$. Delež bolnikov s takšnim upadom je bil podoben v obeh skupinah študije v vseh 3 fazah zdravljenja ob časovnih točkah, opredeljenih v protokolu.

V vseh fazah zdravljenja se je raven asparagina v serumu znižala v 4 dneh po prvem odmerku asparaginaze v fazi zdravljenja in ostala nizka približno 3 tedne, tako pri zdravilu Oncaspar kot nativni L-asparaginazi iz *E. coli*. Serumske ravni asparagina v fazi indukcije so prikazane na Sliki 1. Vzorci upada serumske ravni asparagina v obeh fazah pozne intenzifikacije so podobni vzorcem upada serumske ravni asparagina v indukcijski fazi.

Slika 1: Povprečna vrednost ($\pm$ standardna napaka) serumske ravni asparagina v indukcijski fazi študije CCG-1962



Opomba: Zdravilo Oncaspar (2.500 enot/m² BSA, intramuskularno) je bilo uporabljeno 3. dan 4-tedenske indukcijske faze. Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* (6.000 enot/m² BSA, intramuskularno) je bila uporabljena 3-krat tedensko v skupno 9 odmerkih med indukcijo.

Ravni asparagina v likvorju so bile določene pri 50 bolnikih v fazi indukcije. Ravni asparagina v likvorju so upadle s povprečne vrednosti pred zdravljenjem 3,1 μM na 1,7 μM po 4 ± 1 dneh in 1,5 μM po 25 ± 1 dneh uporabe zdravila Oncaspar. Ti izsledki so bili podobni kot v skupini, ki je prejela nativno L-asparaginazo iz *E. coli*.

V Preglednici 2 je povzeto preživetje brez dogodkov (EFS – event-free survival) v skupini, ki je prejela zdravilo Oncaspar, in skupini, ki je prejela nativno L-asparaginazo iz *E. coli*. Študija CCG-1962 ni bila zasnovana za ocenjevanje razlik v deležu EFS.

Preglednica 2: Preživetje brez dogodkov po 3, 5 in 7 letih (študija CCG-1962)

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

V študiji CCG-1962 so bili najpogostejši neželeni učinki okužbe, vključno z dvema življenjsko nevarnima okužbama (po 1 bolnik v vsaki skupini). Na splošno sta bili pojavnost in vrsta neželenih učinkov 3. in 4. stopnje podobni v obeh skupinah zdravljenja. Dva bolnika v skupini, ki je prejela zdravilo Oncaspar, sta imela alergijske reakcije med fazo pozne intenzifikacije (DI – delayed intensification) (alergijska reakcija 1. stopnje in koprivnica 3. stopnje).

Opravljen je bil pilotna študija pri bolnikih, starih od 1 do < 31 let, z novo diagnozo ALL B-prekurzorjev z visokim tveganjem (študija AALL07P4). To je bila odprta, kontrolirana, randomizirana študija, ki je primerjala preiskovano pegilirano asparaginazo z zdravilom Oncaspar kot komponento polikemoterapije ALL prve izbire. Kriteriji za levkocite so bili: a) starost 1–10 let: levkociti $\geq 50.000/\mu\text{l}$; b) starost 10–30 let: vse ravni levkocitov; c) predhodno zdravljenje s steroidi: vse ravni levkocitov. Bolniki niso smeli imeti predhodne citotoksične kemoterapije z izjemo steroidov in intratekalnega citarabina. V to študijo je bilo vključenih skupno 166 bolnikov: 54 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje z $2.500 \text{ enot}/\text{m}^2$ BSA zdravila Oncaspar in 111 bolnikov na prejemanje preiskovane pegilirane asparaginaze. Zdravilo Oncaspar so dajali intravensko v odmerku $2.500 \text{ enot}/\text{m}^2$ BSA v fazah indukcije, konsolidacije, pozne intenzifikacije in vmesnega vzdrževanja pri bolnikih z ALL visokega tveganja, ki so prejeli razširjeno terapijo Berlin-Frankfurt-Münster. Odstotek bolnikov v skupini z zdravilom Oncaspar z negativnim statusom ocenjene minimalne rezidualne bolezni (MRD – Minimal Residual Disease) (<0,1 % levkemičnih celic v kostnem mozgu) na 29. dan indukcije je bil 80 % (40/50). Po 4 letih sta bila EFS in celokupno preživetje v skupini, ki je prejela zdravilo Oncaspar, 81,8 % [95-odstotni IZ 62,9–91,7 %] in 90,4 % [95-odstotni IZ 78,5–95,9 %], v tem zaporedju. Skupno je bilo v skupini, ki je prejela zdravilo Oncaspar, stopnja preobčutljivosti vseh stopenj 5,8 %, anafilaktičnih reakcij 19,2 % in pankreatitisa 7,7 %. Febrilne nevtropenije 3. stopnje ali višje je bilo 15,4 %.

Študija DFCI 11-001, ki jo izvaja ustanova Dana-Farber Institute of Cancer (DFCI), je tekoča, aktivno nadzorovana, randomizirana multicentrična študija intravenskega dajanja preiskovanega pegiliranega zdravila z asparaginazo v primerjavi z zdravilom Oncaspar pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do < 22 let, z novo diagnozo ALL, ki se zdravijo v okviru konzorcija DFCI ALL. Randomiziranih je bilo skupno 239 bolnikov, od katerih je bilo 237 bolnikov zdravljenih s preiskovanim zdravilom (146 moških in 91 žensk), od teh je bilo 119 bolnikov (115 z diagnozo ALL) zdravljenih z zdravilom Oncaspar $2.500 \text{ e.}/\text{m}^2$. Zdravljenje so dali med indukcijo (7. dan) in nato vsake 2 tedna skupno 30 tednov po indukcijskem zdravljenju. Randomizacija bolnikov je bila stratificirana glede na razvrstitev tveganja (standardno/visoko/zelo visoko tveganje), vključno z ALL celic B in T. Odstotek bolnikov v skupini z zdravilom Oncaspar z ocenljivo stopnjo MRD na koncu indukcije (< 0,001 zaznavne bolezni) na 32. dan je bil 87,9 % (80/91). V tej študiji sta bila delež EFS po enem letu 98,0 [95-odstotni IZ 92,3, 99,5] in vrednost OS po enem letu 100 [95-odstotni IZ 100, 100].

Bolniki z ALL, preobčutljivi za nativno L-asparaginazo iz *E. coli*

Šest odprtih študij je vrednotilo zdravilo Oncaspar pri recidivnih/neodzivnih hematoloških boleznih. V teh študijah je bilo zdravilo Oncaspar izpostavljenih skupaj 94 bolnikov z diagnozo ALL in anamnezo predhodne klinične alergijske reakcije na nativno L-asparaginazo iz *E. coli*. En bolnik je prejel odmerek zdravila Oncaspar 250 in $500 \text{ enot}/\text{m}^2$ BSA intravensko. Druge bolnike so zdravili z 2.000 ali $2.500 \text{ enot}/\text{m}^2$ BSA intramuskularno ali intravensko. Bolniki so prejeli zdravilo Oncaspar kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji s polikemoterapijo. Skupno so v 5 analiziranih študijah s 65 bolniki z ALL, ki so bili izpostavljeni zdravilu Oncaspar, na podlagi največjega terapevtskega odziva v celotni študiji ugotovili popolno remisijo pri 30 bolnikih (46 %), delno remisijo pri 7 bolnikih

(11 %) in hematološko izboljšanje pri 1 bolniku (2 %). V preostali študiji z 29 bolniki z ALL s preobčutljivostjo, ki so bili izpostavljeni zdravilu Oncaspar, so 11 bolnikov ovrednotili glede na odziv med indukcijo. Od teh so 3 bolniki (27 %) dosegli popolno remisijo, 1 bolnik (9 %) je dosegel delno remisijo, 1 bolnik (9 %) je dosegel hematološko izboljšanje in 2 bolnika (18 %) sta dosegla terapevtsko učinkovitost. Terapevtska učinkovitost je bila opredeljena kot klinično izboljšanje, ki ne izpolnjuje meril za druge ugodne izide. V vzdrževalni fazi so ovrednotili 19 bolnikov, pri čemer je 17 bolnikov (89 %) doseglo popolno remisijo, 1 bolnik (5 %) pa je dosegel terapevtsko učinkovitost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Oncaspar temeljijo na meritvah aktivnosti asparaginaze z encimskim testom po intramuskularnem (CCG-1962) in intravenskem (AALL07P4, DFCI 11-001) dajanju.

V študiji CCG-1962 je srednja vrednost aktivnosti asparaginaze dosegla najvišjo vrednost 1 e./ml 5. dan po injiciranju. Povprečna razpolovna doba po absorpciji z mesta injiciranja je bila 1,7 dni, razpolovna doba izločanja pa 5,5 dni. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je bil ocenjen na 1,86 l/m², očistek pa na 0,169 l/m² na dan.

V študiji AALL07P4 so bili v analizi farmakokinetike na osnovi zaporednih vzorcev plazme brez upoštevanja kompartmentov izračunani parametri farmakokinetike po enkratnem odmerku 2.500 e./m² intravensko med indukcijo, ki so prikazani v Preglednici 3 (glejte poglavje 5.1). Trendi vrednosti C_{max} in AUC zdravila Oncaspar so bili nižji pri moških, pri osebah z večjo vrednostjo ITM in pri osebah > 10 let. Med indukcijo je bila po enkratnem intravenskem odmerku zdravila Oncaspar 2.500 e./m² aktivnost asparaginaze ≥ 0,1 e./ml ohranjena do 18 dni po odmerku pri 95,3 % preiskovancev.

Preglednica 3: Farmakokinetični parametri po enkratnem intravenskem odmerku zdravila Oncaspar 2.500 e./m² BSA med indukcijo (n = 47; študija AALL07P4)

Farmakokinetični parametri	Aritmetična sredina (SD)
C _{max} (me./ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (h)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (me.·dan/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (me.·dan/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (dni) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dan) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

*n = 47 ocenljivih oseb

[†] Mediana (10., 90. percentil)

[‡] n = 46 ocenljivih oseb

V študiji DFCI 11-001 so bile ocene aktivnosti asparaginaze opravljene po enkratnem intravenskem odmerku zdravila Oncaspar 2.500 e./m² BSA med indukcijo in vsaka dva tedna po indukciji (glejte poglavje 5.1). Med indukcijo je bila aktivnost asparaginaze v plazmi ≥ 0,1 e./ml ohranjena pri 93,5 % preiskovancev 18 dni po dajanju. Po indukciji je bila najnižja aktivnost asparaginaze nad 0,4 e./ml ohranjena pri 100 % oseb od 7. tedna do 25. tedna. Ti rezultati kažejo, da se z odmerkom zdravila Oncaspar 2.500 e./m² BSA, ki se daje enkratno in ponavljajoče vsake dva tedna, ohranja klinično pomembna aktivnost asparaginaze ves čas intervala odmerjanja (tj. dva tedna).

Bolniki z novo diagnozo ALL so prejeli eno intramuskularno injekcijo zdravila Oncaspar (2.500 e./m² BSA) ali nativne asparaginaze iz *E. coli* (25.000 e./m² BSA) ali iz bakterije *Erwinia* (25.000 e./m² BSA). Plazemska razpolovna doba je bila statistično značilno daljša pri zdravilu Oncaspar (5,7 dni) kot pri nativni asparaginazi iz *E. coli* (1,3 dni) in *Erwinia* (0,65 dni). Takojšnja celična smrt levkemičnih celic *in vivo*, izmerjena s fluorescenco rodamina, je bila enaka pri vseh treh zdravilih z L-asparaginazo.

Z zdravilom Oncaspar ali z nativno asparaginazo iz *E. coli* so v okviru induksijske terapije zdravili bolnike z ALL z več recidivi. Zdravilo Oncaspar so uporabili intramuskularno v odmerku 2.500 e./m² BSA, intramuskularno na 1. in 15. dan indukcije. Povprečna plazemska razpolovna doba zdravila Oncaspar je bila 8 dni pri bolnikih brez preobčutljivosti (vrednost AUC 10,35 e./ml/dan) in 2,7 dni pri bolnikih s preobčutljivostjo (AUC 3,52 e./ml/dan).

Specifične populacije

Nadzorovane študije niso bile načrtovane za formalno ocenjevanje farmakokinetike zdravila Oncaspar v specifičnih populacijah. V oceni populacijske farmakokinetike zdravila Oncaspar na podlagi podatkov, pridobljenih iz študij AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) in CCG 1962 (i.m.), so ugotovili, da se očistek (linearni in nasičen) poveča približno sorazmerno z BSA in da se volumen porazdelitve nekoliko poveča sorazmerno z BSA. V tej analizi razlike v farmakokinetičnih značilnostih med moškimi in ženskami niso bile statistično pomembne.

Vpliv ledvične in jetrne okvare na farmakokinetiko zdravila Oncaspar ni bil ocenjen.

Ker je pegaspargaza beljakovina z veliko molekulsko maso, se ne izloča skozi ledvice in pri bolnikih z ledvično okvaro ni pričakovati spremembe farmakokinetike zdravila Oncaspar.

Ker so za presnovo zdravila Oncaspar odgovorni proteolizni encimi, ki so porazdeljeni v vseh tkivih, natančna vloga jeter ni znana, vendar se ne pričakuje, da zmanjšanje delovanja jeter predstavlja klinično pomembno težavo pri uporabi zdravila Oncaspar.

Podatki za starejše bolnike niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinično primerljivost farmakokinetike/farmakodinamike med dvema farmacevtskima oblikama zdravila Oncaspar, in sicer raztopino za injiciranje/infundiranje in praškom za raztopino, so dokazali pri psih po enkratnem odmerku in ponovljenih odmerkih (500 e./kg), danih intravensko. Spodaj navedene študije so izvedli z raztopino za injiciranje/infundiranje.

Akutna toksičnost

Le zelo veliki odmerki pegaspargaze, dani mišim intraperitonealno v enkratnem odmerku (25.000–100.000 e./kg telesne mase), so povzročili smrt 14 % vseh miši, ki so prejemale učinkovino. Pri enakih odmerkih so ugotovili blago hepatotoksičnost. Neželeni učinki so bili izguba telesne mase, piloerekcija in zmanjšana aktivnost. Zmanjšana masa vranice je lahko znak potencialnega imunosupresivnega učinka zdravljenja.

Pegaspargazo so v enkratnih intravenskih odmerkih do 500 e./kg telesne mase dobro prenašale tako podgane kot psi.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

V 4-tedenski študiji na podganah, zdravljenih z odmerkom pegaspargaze 400 e./kg/dan intraperitonealno, so ugotovili upad količine zaužite hrane in telesne mase v primerjavi s kontrolno skupino.

V 3-mesečni študiji na miših s pegaspargazo v odmerkih do 500 e./kg intraperitonealno ali intramuskularno so ugotovili rahle hepatocelične spremembe samo pri največjem intraperitonealnem odmerku.

Pri psih, ki so prejemali pegaspargazo 1.200 e./kg enkrat tedensko 2 tedna, so ugotovili začasno supresijo prirasta telesne mase in začasno znižanje skupnega števila levkocitov. Pri enem od štirih psosov so ugotovili tudi povečano aktivnost serumske glutamat-piruvat-transaminaze.

Imunogenost

V 12-tedenski študiji na miših, katerim so tedensko dajali pegaspargazo v odmerku 10,5 e./miš intramuskularno ali intraperitonealno, niso ugotovili imunogenega odziva.

Škodljivi učinki na sposobnost razmnoževanja

Študije škodljivih učinkov pegaspargaze na sposobnost razmnoževanja niso bile opravljene.

V študijah embriotoksičnosti L-asparaginaze so dokazali teratogeni potencial pri podganah, ki so prejemale učinkovino od 6. do 15. dne gestacije, pri čemer je bila raven brez opaznega teratogenega učinka (NOEL – no observed effect level) 300 e./kg intravensko. Pri kuncih so odmerki 50 ali 100 e./kg intravensko na 8. in 9. dan gestacije inducirali preživetja zmožne plodove s prirojenimi okvarami: vrednost NOEL ni bila določena. Pri odmerkih v terapevtskem območju so ugotovili več okvar in embrioletalnih učinkov. Raziskave učinkov na plodnost in peri-/postnatalni razvoj niso bile opravljene.

Kancerogenost, mutagenost, plodnost

Dolgoročne študije kancerogenosti pegaspargaze ali študije njenih učinkov na plodnost pri živalih niso bile opravljene.

Pegaspargaza ni bila mutagena v Amesovem testu s sevi bakterije *Salmonella typhimurium*.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev klorid
saharoza
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leti.

Rekonstituirana raztopina

Dokazali so, da kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi do 25 °C traja 24 ur. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje kontaminacije z mikrobi. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Razredčena raztopina

Dokazali so, da kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo pri temperaturi 2 °C–8 °C traja 48 ur. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čase shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja naj praviloma ne presega 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C, razen če sta rekonstitucija oz. redčenje potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega in razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz kremenovega stekla vrste I z zamaškom iz klorobutilnega elastomera, pokrita z 20-mm aluminijasto natično zaporko (flip-off), ki vsebuje 3.750 e. pegaspargaze.

Velikost pakiranja po 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo lahko povzroči draženje pri stiku. S praškom morate ravnati in ga dajati s posebno previdnostjo. Preprečite vdihavanje hlapov in stik s kožo in sluznico, zlasti z očmi. Če zdravilo pride v stik z očmi, s kožo ali sluznicami, takoj izpirajte z obilo vode vsaj 15 minut.

Zdravilo Oncaspar je treba dajati intravensko ali intramuskularno po rekonstituciji zdravila. Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije (glejte poglavje 4.2).

Navodila za ravnanje

1. Osebe je treba usposobiti za ravnanje z zdravilom in njegov prenos (nosečnice s tem zdravilom ne smejo delati).
2. Uporabiti je treba aseptično tehniko.
3. Treba je upoštevati postopke za pravilno ravnanje z zdravili z delovanjem na novotvorbe.
4. Pri delu z zdravilom Oncaspar priporočamo uporabo rokavic in zaščitnih oblačil za enkratno uporabo.
5. Vse predmete, namenjene dajanju ali čiščenju, vključno z rokavicami, je treba odložiti v vreče za odpadke z visokim tveganjem, namenjene sežiganju pri visokih temperaturah.

Rekonstitucija

1. Z injekcijsko brizgo in iglo kalibra 21 se injicira 5,2 ml vode za injekcije v vialo.
2. Vialo je treba narahlo vrteti, dokler se prašek ne raztopi.
3. Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez vidnih tujih delcev. Zdravila ne uporabljajte, če rekonstituirana raztopina postane motna ali če nastane oborina. Ne stresajte.
4. Raztopino je treba uporabiti v 24 urah po rekonstituciji, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Dajanje

1. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem pregledati glede prisotnosti delcev; uporabite lahko samo bistro, brezbarvno raztopino, ki ne vsebuje vidnih tujih delcev.
2. Zdravilo je treba dajati intravensko ali intramuskularno. Raztopino je treba dajati počasi. Pri intramuskularni injekciji volumen ne sme presegati 2 ml pri otrocih in mladostnikih ter 3 ml pri odraslih. Pri intravenskem dajanju je treba rekonstituirano raztopino razredčiti v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%) za injiciranje ali 5-% raztopini glukoze. Razredčena raztopina se lahko daje v obdobju od 1 do 2 ur, skupaj z infuzijo, ki je že v uporabi, bodisi z natrijevim kloridom 9 mg/ml ali s 5-% glukozo. V času dajanja zdravila Oncaspar skozi isto intravensko linijo ne infundirajte drugih zdravil (glejte poglavje 4.2). Raztopino je treba uporabiti takoj po redčenju. Če razredčene raztopine ni mogoče uporabiti takoj, jo lahko do 48 ur hranite pri temperaturi 2 °C–8 °C (glejte poglavje 6.3).

Odstranjevanje

Zdravilo Oncaspar je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1070/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. januar 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC ,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
ZDA

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Za nadaljnjo opredelitev učinkovitosti in varnosti zdravila Oncaspar pri bolnikih z na novo diagnosticirano akutno limfoblastno levkemijo mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije CAALL-F01, multicentrično prospektivno kohortno študijo o oceni zdravila Oncaspar, uporabljenega v začetnem zdravljenju otrok in mladostnikov z akutno limfoblastno levkemijo skupaj s kemoterapijo z več zdravili.	
Poročilo o klinični študiji je treba predložiti do:	22. september 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Oncaspar 750 e./ml prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
pegaspargaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 3.750 enot pegaspargaze.
Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 750 enot pegaspargaze (750 e./ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Dinatrijev fosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev klorid, saharoza ter natrijev hidroksid in klorovodikova kislina (za uravnavanje pH).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
ena viala s 3.750 e. pegaspargaze

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko ali intramuskularno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po rekonstituciji je treba raztopino takoj uporabiti.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Opozorilo: posebna navodila za ravnanje (glejte navodilo za uporabo).

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1070/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**MINIMALNI PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Oncaspar 750 e./ml prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.
pegaspargaza
za intravensko ali intramuskularno uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3.750 e.

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Oncaspar 750 e./ml prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje pegaspargaza

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Oncaspar in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Oncaspar
3. Kako uporabljati zdravilo Oncaspar
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Oncaspar
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Oncaspar in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Oncaspar vsebuje pegaspargazo, encim (asparaginazo), ki razgrajuje asparagin, pomemben gradnik beljakovin, brez katerih celice ne morejo preživeti. Normalne celice lahko same proizvajajo asparagin, nekatere rakave celice pa ga ne morejo. Zdravilo Oncaspar znižuje raven asparagina v rakavih krvnih celicah in ustavi rast raka.

Zdravilo Oncaspar se uporablja za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri otrocih od rojstva do 18 let in pri odraslih. ALL je vrsta raka belih krvnih celic, pri katerem se začne število določenih nezrelih belih krvnih celic (imenovanih limfoblasti) nenadzorovano povečevati in s tem prepreči nastajanje delujočih krvnih celic. Zdravilo Oncaspar se uporablja skupaj z drugimi zdravili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Oncaspar

Ne uporabljajte zdravila Oncaspar

- če ste alergični na pegaspargazo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo bolezen jeter,
- če ste že kdaj imeli pankreatitis,
- če ste že kdaj imeli hude krvavitve po zdravljenju z asparaginazo,
- če ste že kdaj imeli krvne strdke po zdravljenju z asparaginazo.

Obvestite zdravnika, če kaj od navedenega velja za vas. Če ste eden od staršev otroka, ki se zdravi z zdravilom Oncaspar, obvestite zdravnika, če kaj od navedenega velja zanj.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Oncaspar, se posvetujte z zdravnikom. To zdravilo morda za vas ni primerno:

- če ste imeli hude alergijske reakcije na druge oblike asparaginaze, npr. srbenje, vročinske oblike in otekanje dihalnih poti, ker lahko pride do hujših alergijskih reakcij na zdravilo Oncaspar;
- če imate motnjo strjevanja krvi ali ste že kdaj imeli resno stanje zaradi krvnih strdkov;
- če imate zvišano telesno temperaturo. Zaradi tega zdravila ste lahko bolj dovzetni za okužbe;
- če ste imeli slabo delovanje jeter ali uporabljate druga zdravila, ki lahko poškodujejo jetra;

- Če zdravilo Oncaspar uporabljamo v kombinaciji z drugimi načini zdravljenja raka, se lahko pojavijo poškodbe jeter (pojav hudih, življenjsko ogrožajočih in potencialno smrtnih primerov jetrne venookluzivne bolezni) z zdravilom Oncaspar;
- Če zdravilo Oncaspar uporabljamo v kombinaciji, se lahko pojavijo poškodbe centralnega živčnega sistema;
- če imate bolečine v trebuhu. Pri zdravljenju z zdravilom Oncaspar se lahko pojavi vnetje trebušne slinavke, ki je v nekaterih primerih smrtno.

To zdravilo lahko povzroči nihanja ravni faktorjev strjevanja krvi in poveča tveganje za krvavitve in/ali strjevanje krvi.

O neželenem učinku osteonekrozi (poškodbi kosti), so poročali pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli zdravilo Oncaspar po prihodu zdravila na trg (večja pojavnost pri dekletih), če so zdravilo jemali sočasno z glukokortikoidi (npr. deksametazonom).

Če ste starši otroka, ki se zdravi z zdravilom Oncaspar, zdravniku povejte, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vašega otroka.

Med zdravljenjem z zdravilom Oncaspar

Med dajanjem zdravila Oncaspar vas bodo eno uro po začetku zdravljenja natančno spremljali glede morebitnih znakov resne alergijske reakcije. V bližini bo na voljo medicinska oprema za zdravljenje alergijskih reakcij.

Dodatne preiskave za spremljanje vašega stanja

Zaradi spremljanja vašega zdravstvenega stanja med zdravljenjem in po njem boste opravljali redne preiskave ravni sladkorja v krvi in urinu, delovanja jeter in trebušne slinavke ter druge preiskave, saj lahko zdravilo vpliva na kri in druge organe.

Druga zdravila in zdravilo Oncaspar

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno, saj lahko zdravilo Oncaspar s svojim učinkom na jetra, ki imajo pomembno vlogo pri odstranjevanju zdravil iz telesa, poveča neželene učinke drugih zdravil. Še zlasti je pomembno, da zdravniku poveste, če uporabljate katero izmed naslednjih zdravil:

- živa cepiva v 3 mesecih po zaključku zdravljenja levkemije, saj lahko povečajo tveganje za hudo okužbo;
- vinkristin (drugo zdravilo za raka). Če se uporabi sočasno z zdravilom Oncaspar, se poveča tveganje za pojav neželenih učinkov ali alergijskih reakcij;
- zdravila, ki zmanjšujejo strjevanje kri, kot so antikoagulant (npr. kumarin/varfarin in heparin), dipiridamol, acetilsalicilna kislina ali nesteroidna protivnetna zdravila (kot sta ibuprofen ali naproksen). Če se uporabijo sočasno z zdravilom Oncaspar, se poveča tveganje za motnje strjevanja krvi;
- zdravila, ki za svoje delovanje zahtevajo celično delitev, npr. metotreksat (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje raka in artritis), imajo lahko manjši učinek;
- prednizon (steroidno zdravilo). Če ga uporabite sočasno z zdravilom Oncaspar, se poveča sposobnost strjevanja vaše krvi;
- glukokortikoide. Če se uporabijo sočasno kot del priporočenega zdravljenja levkemije, lahko Oncaspar poveča tveganje za osteonekrozo (poškodbo kosti), povzročeno s steroidi, pri otrocih in mladostnikih, z večjo pojavnostjo pri dekletih. Zato v primeru kakršnekoli nove bolečine v kosteh (npr. bolečine v boku, kolenu ali hrbtu) čimprej obvestite zdravnika;
- citarabin, zdravilo, ki se lahko uporablja pri zdravljenju raka in lahko moti učinek zdravila Oncaspar.

Zdravilo Oncaspar lahko povzroči tudi spremembe v delovanju jeter, ki vplivajo na delovanje drugih zdravil.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravila Oncaspar ne smete uporabljati, če ste noseči, ker njegovih učinkov med nosečnostjo niso preučevali. Zdravnik bo presodil, ali je treba vašo bolezen zdraviti. Ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem in še najmanj 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Oncaspar uporabljati učinkovito kontracepcijo. Peroralna kontracepcija ni učinkovita metoda kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Oncaspar. Posvetujte se z zdravnikom o najboljši kontracepcijski metodi, ki jo lahko uporabite. Tudi moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, medtem ko se sami ali njihove partnerice zdravijo z zdravilom Oncaspar.

Ni znano, ali se pegaspargaza izloča v materino mleko. Kot previdnostni ukrep morate dojenje med zdravljenjem z zdravilom Oncaspar prekiniti in šele po prekinitvi uporabe zdravila Oncaspar smete ponovno začeti dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte vozil in strojev, ko uporabljate to zdravilo, saj lahko postanete zaspani, utrujeni ali zmedeni.

Zdravilo Oncaspar vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Oncaspar

Pred prejemom zdravila Oncaspar boste morda prejeli kombinacijo zdravil, ki bodo pomagala zmanjšati možnost za pojav alergijskih reakcij. Zdravnik bo odločil, ali je taka premedikacija potrebna.

Zdravljenje z zdravilom Oncaspar je predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z zdravili za zdravljenje raka. Na osnovi vaše starosti in telesne površine, ki se izračuna na podlagi vaše telesne višine in mase, bo zdravnik presodil, kakšen odmerek potrebujete in kako pogosto ga morate prejemati.

Zdravilo se daje kot raztopina z injiciranjem v mišico ali v veno, če je slednje primernejše.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Oncaspar, kot bi smeli

Ker vam bo zdravilo dajal zdravnik, ni verjetno, da boste prejeli večji odmerek, kot ga potrebujete.

V malo verjetnem primeru nenamernega prevelikega odmerjanja vas bo zdravstveno osebje skrbno spremljalo in ustrezno zdravilo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- vnetje ali druge motnje trebušne slinavke (pankreatitis), ki povzročijo hude trebušne bolečine, ki se lahko razširijo v hrbet, bruhanje, zvišanje ravni sladkorja v krvi;
- resne alergijske reakcije s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje, koprivnica, zasoplost, hitro bitje srca in padec krvnega tlaka;
- krvni strdk;

- povišana telesna temperatura z nizkim številom belih krvnih celic.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- hude krvavitve ali podplutbe;
- silovito tresenje (epileptični napad) in izguba zavesti;
- huda okužba z zelo povišano telesno temperaturo;
- težave z jetri (npr. spremenjena barva kože ali urina ali blata in rezultati laboratorijskih preiskav, ki kažejo na zvišano raven jetrnih encimov ali bilirubina).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- jetrna odpoved;
- zlatenica;
- oviran odtok žolča iz jeter (holestaza);
- odmrtje jetrnih celic (nekroza jetrnih celic).

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- huda kožna reakcija, imenovana toksična epidermalna nekroliza;
- prenehanje delovanja ledvic (npr. spremenjeno izločanje urina, otekanje stopal in gležnjev);
- možganska kap;
- huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči izgubo zavesti in je lahko življenje ogrožajoča (anafilaktični šok);
- poškodba kosti (osteonekroza);
- resna vrsta poškodbe jeter, in sicer jetrna venookluzivna bolezen (VOD): simptomi lahko vključujejo hitro pridobivanje telesne mase, zastajanje tekočine v trebuhu (ascites), kar povzroči otekanje trebuha in povečana jetra (hepatomegalija).

Drugi neželeni učinki

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavi kaj od naslednjega:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spremembe v delovanju trebušne slinavke;
- zmanjšanje telesne mase;
- bolečina v nogah (ki je lahko simptom tromboze), bolečina v prsih ali zasoplost (ki sta lahko simptoma krvnih strdkov v pljučih, kar imenujemo pljučna embolija);
- izguba apetita, splošna oslabelost, bruhanje, driska, siljenje na bruhanje;
- zvišana raven sladkorja v krvi;
- zmanjšano število belih krvnih celic.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število rdečih krvnih celic;
- kopičenje tekočine v trebuhu (ascites);
- zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi;
- razjede v ustni votlini;
- bolečine v hrbtu, sklepih ali trebuhu;
- visoka raven maščobe in holesterola v krvi, nizka raven kalija v krvi.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS – reversible posterior leukoencephalopathy syndrome), za katerega so značilni glavobol, zmedenost, epileptični napadi in izguba vida, ki izzvenijo po določenem času.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- zmanjšano število trombocitov;
- povišana telesna temperatura;
- ciste v trebušni slinavki, otekanje žlez slinavk;
- visoka raven sečnine v krvi, protitelesa proti zdravilu Oncaspar, visoka raven amoniaka v krvi, znižana raven sladkorja v krvi;

- zaspanost, zmedenost, blago trzanje s prsti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Oncaspar

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Ko je zdravilo rekonstituirano in razredčeno, je treba raztopino takoj uporabiti. Če razredčene raztopine ni mogoče uporabiti takoj, jo lahko do 48 ur hranite pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je rekonstituirana raztopina motna ali če vsebuje vidne delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Oncaspar

Učinkovina je pegaspargaza. Ena viala vsebuje 3.750 e. pegaspargaze.

Po rekonstituciji 1 ml raztopine vsebuje 750 e. pegaspargaze (750 e./ml).

Pomožne snovi so: dinatrijev fosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev klorid in saharoza, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (glejte poglavje 2 Zdravilo Oncaspar vsebuje natrij).

Izgled zdravila Oncaspar in vsebina pakiranja

Zdravilo Oncaspar je bel do umazano bel prašek. Po rekonstituciji je raztopina bistra, brezbarvna in ne vsebuje vidnih tujih delcev.

Eno pakiranje vsebuje 1 stekleno vialo s 3.750 e. pegaspargaze.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Proizvajalec

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД

Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti

Servier Laboratories OÜ

Tel: +372 664 5040

Norge

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

Servier Austria GmbH

Tel: +43 (1) 524 39 99

España

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

France

Les Laboratoires Servier

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

Portugal

Servier Portugal, Lda

Tel.: +351 21 312 20 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.

Tel.: +385 (0)1 3016 222

România

Servier Pharma SRL

Tel: +4 021 528 52 80

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 663 8110

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Ísland

Servier Laboratories

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.

Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Italia

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 06 669081

Suomi/Finland

Servier Finland Oy

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirane dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zelo priporočljivo je, da vsakič ko bolniku damo zdravilo Oncaspar, zabeležimo ime in številko serije zdravila zaradi sledljivosti bolnika in serije zdravila.

Zaradi nepredvidljivosti neželenih učinkov lahko zdravilo Oncaspar dajejo le zdravstveni delavci, izkušeni pri uporabi zdravil za kemoterapijo raka.

Med zdravljenjem se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije na zdravilo Oncaspar, npr. anafilaksija, zlasti pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na druge oblike L-asparaginaze. Rutinski previdnostni ukrep naj bo, da bolnike spremljamo 1 uro ob pripravljenosti opreme za oživljanje in drugih sredstev, potrebnih za zdravljenje anafilaksije (adrenalin, kisik, intravenski steroidi itd).

Bolnike moramo poučiti o možnih preobčutljivostnih reakcijah na zdravilo Oncaspar, vključno s takojšnjim pojavom anafilaksije. Bolniki, ki prejemajo zdravilo Oncaspar, imajo povečano tveganje za krvavitve in trombotične motnje. Bolnikom moramo pojasniti, da se zdravilo Oncaspar ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s povečanim tveganjem za krvavitev (glejte poglavje 2 Druga zdravila in zdravilo Oncaspar).

Zdravilo lahko povzroči draženje pri stiku. S praškom morate ravnati in ga dajati s posebno previdnostjo. Preprečite vdihavanje hlapov in stik s kožo in sluznico, zlasti z očmi; če zdravilo pride v stik z očmi, s kožo ali sluznicami, takoj izpirajte z obilo vode vsaj 15 minut.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za pripravo, shranjevanje in odstranjevanje zdravila Oncaspar**Navodila za ravnanje**

1. Osebe je treba usposobiti za ravnanje z zdravilom in njegov prenos (nosečnice s tem zdravilom ne smejo delati).
2. Uporabiti je treba aseptično tehniko.
3. Treba je upoštevati postopke za pravilno ravnanje z zdravili z delovanjem na novotvorbe.
4. Pri delu z zdravilom Oncaspar priporočamo uporabo rokavic in zaščitnih oblačil za enkratno uporabo.
5. Vse predmete, namenjene dajanju ali čiščenju, vključno z rokavicami, je treba odložiti v vreče za odpadke z visokim tveganjem, namenjene sežiganju pri visokih temperaturah.

Rekonstitucija

1. Z injekcijsko brizgo in iglo kalibra 21 se injicira 5,2 ml vode za injekcije v vialo.
2. Vialo je treba narahlo vrteti, dokler se prašek ne raztopi.
3. Po rekonstituciji mora biti raztopina bistra, brezbarvna in brez vidnih tujih delcev. Zdravila ne uporabljajte, če rekonstituirana raztopina postane motna ali če nastane oborina. Ne stresajte.

4. Raztopino je treba uporabiti v 24 urah po rekonstituciji, če jo hranite pri temperaturi do 25 °C.

Dajanje

1. Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem pregledati glede prisotnosti delcev; uporabite lahko samo bistro, brezbarvno raztopino, ki ne vsebuje vidnih tujih delcev.
2. Zdravilo je treba dajati intravensko ali intramuskularno. Raztopino je treba dajati počasi. Pri intramuskularni injekciji volumen ne sme presegati 2 ml pri otrocih in mladostnikih ter 3 ml pri odraslih.
Pri intravenskem dajanju je treba rekonstituirano raztopino razredčiti v 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%) za injiciranje ali 5% raztopini glukoze.
Razredčena raztopina se lahko daje v obdobju 1 do 2 ur, skupaj z infuzijo, ki je že v uporabi, bodisi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-%) ali s 5-% glukozo. V času dajanja zdravila Oncaspar skozi isto intravensko linijo ne infundirajte drugih zdravil.
Raztopino je treba uporabiti takoj po redčenju. Če razredčene raztopine ni mogoče uporabiti takoj, jo lahko do 48 ur hranite pri temperaturi 2 °C–8 °C.

Odstranjevanje

Zdravilo Oncaspar je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Podrobnejše informacije lahko najdete v povzetku glavnih značilnosti zdravila.