

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Oncaspar 750 V/ml milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 3 750 vienetų (V)** pegaspargazės*.

Paruošto tirpalo 1 ml yra 750 V pegaspargazės (750 V/ml).

* Veiklioji medžiaga yra iš *Escherichia coli* gauta L-asparaginazė, kovalentine jungtimi sujungta su monometoksipolietileno glikoliu

** Vienas vienetas yra apibrėžiamas kaip fermento kiekis, būtinas išlaisvinti 1 μ mol amoniako per minutę esant pH 7,3 ir 37 °C temperatūrai

Šio vaistinio preparato poveikio stiprumas neturi būti lyginamas nė su vienu kitu pegiliuotų ar nepegiliuotų tos pačios terapinės klasės baltymų stiprumu. Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam ar infuziniam tirpalui.

Balti ar balkšvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Oncaspar skiriamas kaip gydymo vaistinių preparatų nuo vėžio deriniu komponentas gydant vaikus nuo gimimo iki 18 metų ir suaugusiuosius, sergančius ūmine limfoblastine leukemija (ÜLL).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Oncaspar turi skirti bei kontroliuoti jo vartojimą tik gydytojai ir (arba) sveikatos priežiūros specialistai, turintys gydymo preparatais nuo vėžio patirties. Vaistinis preparatas turi būti skiriamas vartoti tik lignoninėje, kurioje yra atitinkama gaivinimo įranga. Pacientus būtina atidžiai stebėti, ar vartojimo laikotarpiu nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Oncaspar paprastai yra vartojamas kaip kombinuotos chemoterapijos protokolų dalis kartu su kitais antinavikiniais preparatais (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama premedikacija

30-60 minučių prieš vartojant Oncaspar, skirkite pacientams paracetamolį, H-1 receptorių blokatorių (pvz., difenhidraminą) ir H-2 receptorių blokatorių (pvz., famotidiną), kad sumažintumėte infuzijos ir padidėjusio jautrumo reakcijų riziką ir sunkumą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai ir ≤ 21 metų suaugusieji

Rekomenduojama dozė ≤ 21 metų amžiaus pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP) $\geq 0,6$ m², yra 2 500 V pegaspargazės (atitinka 3,3 ml Oncaspar)/m² kūno paviršiaus ploto; ji turi būti vartojama kas 14 dienų.

Vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas $< 0,6$ m², turi vartoti 82,5 V pegaspargazės (atitinka 0,1 ml Oncaspar)/kg kūno svorio dozę kas 14 dienų.

> 21 metų suaugusieji

Jeigu nepaskirta kitaip, rekomenduojamas dozavimas > 21 metų suaugusiesiems yra 2 000 V pegaspargazės (atitinka 2,67 ml Oncaspar)/m² kūno paviršiaus ploto kas 14 dienų.

Gydymą galima stebėti išmatuojant mažiausią asparaginazės aktyvumą serume prieš vartojant kitą pegaspargazės dozę. Jeigu asparaginazės aktyvumo vertės nesiekia tikslinių lygių, reikia apsvarstyti pakeitimo į kitokius asparaginazės preparatus galimybę (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Specialios populiacijos

Inkstų veiklos sutrikimas

Pegaspargazė yra didelės molekulinės masės baltymas, kuris nėra pašalinamas per inkstus, todėl pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, dozės koreguoti nereikia.

Senyvi asmenys

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vyresniems kaip 65 metų pacientams yra nedaug.

Vartojimo metodas

Oncaspar gali būti leidžiamas į raumenis (i.m.) arba vartojamas infuzijos į veną (i.v.) būdu. Jeigu paskirta mažesnė dozė, geriau vartoti į raumenis. Jeigu Oncaspar injekcija leidžiama į raumenis, vaisto tūris vienoje injekcijos vietoje neturi viršyti 2 ml vaikams bei paaugliams ir 3 ml suaugusiesiems. Jeigu leidžiamas didesnis vaisto tūris, dozė turi būti padalyta ir suleista keliose vietose.

Į veną Oncaspar paprastai infuzuojamas per 1–2 valandas: infuzijai atlikti reikalingas 100 ml tūrio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės tirpalas.

Praskiestą tirpalą galima sulašinti kartu su jau vykdoma natrio chlorido 9 mg/ml arba 5 % gliukozės tirpalo infuzija. Kartu su Oncaspar per tą pačią intraveninę liniją nelašinkite kitų vaistinių preparatų.

Šio vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Sunkus kepenų veiklos sutrikimas (bilirubino kiekis > 3 kartus viršija viršutinę normos ribą [VNR]; transaminazių aktyvumas > 10 kartų viršija VNR).

Buvusi sunki trombozė, anksčiau skyrus L-asparaginazės.

Buvęs pankreatitas, įskaitant pankreatitą, susijusį su ankstesniu gydymu L-aspariginaze (žr. 4.4 skyrių).

Buvę sunkių hemoraginių reiškinių, anksčiau skyrus L-asparaginazės (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Asparaginazės antikūnai

Antikūnų prieš asparaginazę buvimas gali būti susijęs su nedideliu asparaginazės aktyvumo lygiu dėl šių antikūnų galimo neutralizuojančio poveikio. Tokiais atvejais reikia apsvarstyti pakeitimo į kitokius asparaginazės preparatus galimybę.

Siekiant atmesti spartesnį asparaginazės aktyvumo sumažėjimą, gali būti atliekamas asparaginazės aktyvumo lygio serume arba plazmoje matavimas.

Padidėjęs jautrumas

Gydant pegaspargaze gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant gyvybei grėsmę keliančias anafilaksines reakcijas ir įskaitant pacientus, kuriems žinomas padidėjęs jautrumas asparaginazės formoms, gautoms iš *E coli*. Tarp kitų padidėjusio jautrumo reakcijų gali būti angioedema, lūpų tinimas, akių tinimas, eritema, kraujospūdžio sumažėjimas, bronchospazmas, dusulys, niežulys ir išbėrimas (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

30-60 minučių prieš skiriant Oncaspar, pacientams reikia skirti premedikaciją (žr. 4.2 skyrių).

Įprasta atsargumo priemonė – stebėti pacientą vieną valandą po vaistinio preparato suleidimo, šalia turint gaivinimo įrangą ir kitas tinkamas priemones anafilaksijai gydyti (epinefrino, deguonies, į veną leidžiamų steroidų ir kt.). Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, Oncaspar vartojimas turi būti nutrauktas (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Atsižvelgiant į simptomų sunkumą, kaip neutralizuojamoji priemonė gali būti skiriami antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir vazopresoriai.

Poveikis kasai

Pranešta apie Oncaspar vartojantiems pacientams pasireiškusių pankreatitą, įskaitant hemoraginį ar nekrozinį pankreatitą, pasibaigusį mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus būtina informuoti apie pankreatito, kuris negydant galėtų baigtis mirtimi, požymius ir simptomus.

Jei įtariamas pankreatitas, Oncaspar vartojimą būtina nutraukti; jei pankreatitas patvirtinamas, Oncaspar vartojimo atnaujinti negalima.

Turi būti dažnai tikrinami amilazės ir (arba) lipazės kiekiai serume, siekiant nustatyti ankstyvuosius kasos uždegimo požymius. Būtina stebėti gliukozės kiekį kraujyje, nes Oncaspar vartojant kartu su prednizonu, galimas pablogėjęs gliukozės toleravimas.

Koagulopatija

Pegaspargazę vartojantiems pacientams galimi sunkūs tromboziniai reiškiniai, įskaitant strėlinio ančio trombozę (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kuriems pasireiškia sunkių trombozinių reiškinų, gydymas Oncaspar turi būti nutrauktas.

Pegaspargazę vartojantiems pacientams gali pailgėti protrombino laikas (PL), dalinio tromboplastino laikas (DTL), pasireikšti hipofibrinogenemija ir sumažėti antitrombino III kiekis. Prieš pradėdant gydymą, reguliariai gydymo metu ir po gydymo reikia tirti kraujo krešumo rodiklius, ypač jei tuo pačiu metu vartojama kitų vaistinių preparatų (pvz., acetilsalicilo rūgšties ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo), turinčių antikoaguliacinį poveikį, (žr. 4.5 skyrių), arba kai kartu paskiriamas chemoterapijos režimas, įskaitant metotreksatą, daunorubiciną, kortikosteroidus. Jeigu fibrinogeno arba antitrombino III (ATIII) kiekis reikšmingai sumažėja, reikia apsvarstyti tinkamo pakeičiamojo gydymo skyrimą.

Osteonekrozė

Vartojant gliukokortikoidų, osteonekrozė (avaskulinė nekrozė) yra galima hiperkoaguliacijos komplikacija, pastebėta vaikams ir paaugliams, dažniau pasitaikanti mergaitėms (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Todėl vaikus ir paauglius rekomenduojama atidžiai stebėti, kad būtų galima nustatyti bet kokius klinikinius osteonekrozės požymius/simptomus. Kiekvieno paciento priežiūros planas turėtų būti sudarytas vadovaujantis klinikiniu gydančio gydytojo sprendimu, pagrįstu individualiu naudos ir rizikos vertinimu pagal standartines ŪLL gydymo gaires ir palaikomojo gydymo principus.

Poveikis kepenims

Gydant vaistų deriniu, kuriame yra Oncaspar ir toksinį poveikį kepenims turinčių vaistinių preparatų, gali pasireikšti stiprus toksinis poveikis kepenims.

Oncaspar turi būti atsargiai skiriamas kartu su toksinį poveikį kepenims turinčiais vaistiniais preparatais, ypač tiems pacientams, kuriems jau yra kepenų veiklos sutrikimų. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia kepenų funkcijos parametrų pokyčiai.

L-asparaginazės ir tirozino kinazės inhibitorių (pvz., imatinibo) deriniu gydant pacientus, kuriems nustatyta Filadelfijos chromosoma, gali sustiprėti toksinis poveikis kepenims. Į tai būtina atsižvelgti skiriant Oncaspar šios grupės pacientams.

Pacientams, gydytiems Oncaspar kartu su standartinė chemoterapija, įskaitant daugiafazės chemoterapijos indukcijos fazę, buvo pastebėtas toksinis poveikis kepenims, įskaitant sunkius, gyvybei pavojingus ir galimai mirtinus kepenų venų okliuzinės ligos (VOL) atvejus (žr. 4.8 skyrių).

VOL požymiai ir simptomai yra greitas kūno svorio didėjimas, skysčių susilaikymas su ascitu, hepatomegalija, trombocitopenija ir greitas bilirubino kiekio padidėjimas. Siekiant išvengti VOL, labai svarbu nustatyti rizikos veiksnius, pavyzdžiui, jau esamą kepenų ligą arba ankstesnį VOL pasireiškimą. VOL būtina greitai atpažinti ir tinkamai gydyti. Pacientai, kuriems pasireiškė ši būklė, turi būti gydomi vadovaujantis standartinė medicinos praktika.

Dėl hiperbilirubinanemijos rizikos rekomenduojama stebėti bilirubino kiekį gydymo pradžioje ir prieš kiekvieną dozę.

Poveikis centrinei nervų sistemai

Gydant vaistinių preparatų deriniu, kuriame yra Oncaspar, gali pasireikšti toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Buvo pranešta apie encefalopatijos atvejus (įskaitant grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromą) (žr. 4.8 skyrių).

Oncaspar gali sukelti centrinės nervų sistemos sutrikimus, pasireiškiančius mieguistumu, sutrikimu, traukuliais. Būtina atidžiai stebėti pacientus, ar šie simptomai nepasireiškia, ypač jei Oncaspar vartojamas kartu su neurotoksiniais vaistiniais preparatais (tokias kaip vinkristinas ir metotreksatas; žr. 4.5 skyrių).

Kaulų čiulpų slopinimas

Pegaspargazė gali sukelti kaulų čiulpų slopinimą, tiesiogiai arba netiesiogiai (keisdama kitų medžiagų, tokių kaip metotreksatas arba 6-merkaptopurinas, kaulų čiulpų slopinamąjį poveikį). Dėl to naudojant Oncaspar gali padidėti infekcijų rizika.

Pradėjus gydyti, pirmosiomis dienomis dažnai nustatomas gerokai sumažėjęs kraujyje cirkuliuojančių limfoblastų skaičius ir normalus ar per mažas leukocitų kiekis. Tai gali būti susiję su smarkiai padidėjusiu šlapimo rūgšties kiekiu serume. Gali išsivystyti šlapimo rūgšties nefropatija. Siekiant stebėti gydomąjį poveikį, turi būti atidžiai stebimas periferinio kraujo ląstelių kiekis ir paciento kaulų čiulpų būklė.

Hiperamonemija

Asparaginazė palengvina greitą asparagino ir glutamino konversiją į asparto rūgštį ir glutamo rūgštį, o amoniakas yra bendras šalutinis abiejų reakcijų produktas (žr. 5.1 skyrių). Todėl asparaginazę leidžiant į veną po suleidimo gali staiga padidėti amoniako kiekis serume.

Hiperamonemijos simptomai dažnai yra trumpalaikiai ir apima pykinimą, vėmimą, galvos skausmą, svaigulį ir išbėrimą. Sunkiais atvejais gali išsivystyti encefalopatija su kepenų funkcijos pablogėjimu arba be jo, ypač vyresniems suaugusiesiems, kuri gali kelti grėsmę gyvybei ar būti mirtina. Jei pasireiškia hiperamonemijos simptomai, būtina atidžiai stebėti amoniako kiekį.

Kontracepcija

Gydant Oncaspar ir dar bent 6 mėnesius po gydymo nutraukimo būtina naudoti veiksmingą negeriamosios kontracepcijos metodą. Kadangi negalima atmesti netiesioginės sąveikos tarp geriamųjų kontraceptikų ir pegaspargazės, geriamieji kontraceptikai nėra priimtinas kontracepcijos metodas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojant pegaspargazę kraujo serume sumažėja baltymų, todėl gali sustiprėti kitų su baltymais besijungiančių vaistinių preparatų toksinis poveikis.

Be to, slopindama baltymų sintezę ir ląstelių dalijimąsi, pegaspargazė gali trikdyti kitų medžiagų, kurių poveikiui būtinas ląstelių dalijimasis, pvz., metotreksato, veikimo mechanizmą.

Metotreksatas ir citarabinas su Oncaspar gali sąveikauti skirtingai: skiriant vartoti anksčiau, jie veikdami kartu gali sustiprinti pegaspargazės poveikį. Jeigu šios medžiagos skiriamos vartoti vėliau, jos veiks priešingai – gali susilpninti pegaspargazės poveikį.

Pegaspargazė gali veikti kitų vaistinių preparatų metabolizmą ir klirensą, remiantis jos poveikiu baltymų sintezei ir kepenų funkcijai, taip pat žinoma, kad ją naudojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais pasireiškia sąveika su CYP fermentais.

Vartojant Oncaspar gali pakisti koaguliacijos faktoriai. Tai gali paskatinti polinkį kraujuoti ir (arba) trombozę. Todėl būtinas atsargumas kartu skiriant antikoaguliantus, pvz., kumariną, hepariną, dipiridamolį, acetilsalicilo rūgštį ar nesteroidinius vaistinius preparatus arba kai kartu paskirtas chemoterapijos režimas, įskaitant metotreksatą, daunorubiciną, kortikosteroidus.

Jeigu gliukokortikoidai (pvz., prednizonas) ir pegaspargazė yra skiriami vartoti tuo pačiu metu, gali labiau pakisti krešumo rodikliai (pvz., sumažėti fibrinogeno ir antitrombino III (ATIII) kiekis).

Pegaspargazė gali padidinti gliukokortikoidų sukeltos osteonekrozės riziką vaikams ir paaugliams, kai abu gydymo būdai skiriami vienu metu. Mergaitėms pasireiškia dažniau dėl galimo deksametazono ekspozicijos padidėjimo. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Prieš pat gydymą arba jo metu vartotas vinkristinas gali sustiprinti pegaspargazės toksinį poveikį. Oncaspar vartojant prieš vinkristiną gali sustiprėti vinkristino toksinis poveikis. Todėl vinkristinas turi būti skiriamas likus bent 12 valandų iki Oncaspar vartojimo, kad būtų sumažintas toksinis poveikis.

Negalima atmesti netiesioginės sąveikos tarp pegaspargazės ir geriamųjų kontraceptikų dėl pegaspargazės toksinio poveikio kepenims, dėl kurio gali sutrikti geriamųjų kontraceptikų klirensas kepenyse. Todėl Oncaspar nerekomenduojama vartoti su geriamaisiais kontraceptikais. Vaisingo amžiaus moterų vietoje geriamųjų kontraceptikų turi naudoti kitą būdą (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Tuo pačiu metu skiepijant gyvosiomis vakcinomis gali padidėti sunkių infekcijų pavojus, sietinas su imunitetą slopinančiu pegaspargazės poveikiu ir esamos ligos buvimu ir paprastai kartu skiriama kombinuota chemoterapija (žr. 4.4 skyrių). Gyvosiomis vakcinomis turi būti skiepijama ne anksčiau nei po 3 mėnesių nuo to laiko, kai buvo baigtas visas leukemijos gydymas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Gydydamiesi Oncaspar ir bent 6 mėnesius po gydymo nutraukimo vyrai ir moterų turi naudoti veiksmingą kontracepcijos būdą. Kadangi negalima atmesti netiesioginės sąveikos tarp geriamųjų kontraceptikų ir pegaspargazės, esant tokiai klinicinei situacijai geriamieji kontraceptikai nėra

pakankamai saugūs vartoti. Vaisingo amžiaus moterys vietoje geriamųjų kontraceptikų turi naudoti kitą būdą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Duomenų apie L-asparaginazės vartojimą nėštumo metu nepakanka, o duomenų apie Oncaspar vartojimą nėštumo metu nėra. Gyvūnų reprodukcijos tyrimų vartojant pegaspargazę neatlikta, bet su gyvūnais atlikti tyrimai vartojant L-asparaginazę parodė teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Dėl to ir dėl farmakologinių savybių Oncaspar nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti pegaspargaze.

Žindymas

Nežinoma, ar pegaspargazė išsiskiria į motinos pieną. Remiantis farmakologinėmis savybėmis, pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Laikantis atsargumo priemonių, gydant Oncaspar žindymą reikia nutraukti, o nutraukus gydymą Oncaspar žindymo nebetęsti.

Vaisingumas

Pegaspargazės poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Oncaspar gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai. Buvo pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias pacientams, gydytiems Oncaspar kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais: mieguistumą, sutrikimą, svaigulį, apalpimą, traukulius. Oncaspar vartojantiems pacientams turi būti rekomenduojama nevairuoti ar nevaldyti mechanizmų, jeigu jie patiria šias ar kitas nepageidaujamas reakcijas, kurios gali pabloginti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus (žr. 4.4 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašomų nepageidaujamų reakcijų duomenys gauti iš ŪLL sergančių pacientų Oncaspar vartojimo klinikinų tyrimų ir pranešimų po Oncaspar patekimo į rinką. Saugumo profilis grindžiamas atsitiktinių imčių, kontroliuojamais, perspektyviniais, atvirais, daugiacentriniais tyrimais, kuriuose Oncaspar buvo skiriamas 2 500 V/m² dozėmis, leidžiamomis į veną, kaip palyginamasis gydymas (tyrimai DFCI 11-001 ir AALL07P4). Be to, saugumo profilis apėmė duomenis, gautus iš kitų Oncaspar tyrimų, tokių kaip tyrimas, kurio metu lyginta skystos ir liofilizuotos pegaspargazės formų farmakokinetika (CL2-95014-002), bei jo pratęsimo tyrimas (CL2-95014-003), ir nustatant saugumo profilį taip pat buvo įvertinti Oncaspar tyrimai, kuriuose jis buvo leidžiamas į raumenis (tyrimai CCG-1962 ir CCG-1991) (žr. 5.1 skyrių, kur pateikiama duomenų apie CCG-1962 ir CCG-1991).

Tarp dažniausiai pasireiškiančių nepageidaujamų su Oncaspar susijusių reakcijos (pastebėtų mažiausiai 2 tyrimuose, dažnis >10 %) buvo: padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, pailgėjęs dalinio aktyvinto tromboplastino laikas, hipertrigliceridemija, hiperglikemija ir febrilinė neutropenija.

Tarp dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų su Oncaspar susijusių reakcijų (3 ar 4 laipsnio), pastebėtų tyrimuose DFCI 11-001 ir AALL07P4 ir kurių dažnis buvo > 5 %, buvo: padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, febrilinė neutropenija, hiperglikemija, padidėjęs lipazės aktyvumas ir pankreatitas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos ir jų dažnis pateikti 1 lentelėje Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000) ir nežinomas (negali būti

apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: praneštos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios gydant Oncaspar

MedDRA standartinė organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas: infekcijos, sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas: febrilinė neutropenija Dažnas: anemija, koagulopatija Dažnis nežinomas: kaulų čiulpų nepakankamumas
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas: padidėjęs jautrumas, dilgėlinė, anafilaksinė reakcija Dažnis nežinomas: anafilaksinis šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas: sumažėjęs apetitas, hiperglikemija Dažnas: hiperlipidemija, hipercholesterolemija Dažnis nežinomas: diabetinė ketoacidozė, hipoglikemija
Psichikos sutrikimai	Dažnis nežinomas: konfūzija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas: traukuliai, periferinė motorinė neuropatija, sinkopė Retas: grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas Dažnis nežinomas: mieguistumas (somnia), tremoras*
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas: embolija** Dažnas: trombozė*** Dažnis nežinomas: cerebravaskuliniai įvykiai, hemoragija, viršutinio strėlinio ančio trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas: hipoksija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas: pankreatitas, viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas Dažnas: vėmimas, stomatitas, ascitas Retas: nekrozuojantis pankreatitas, hemoraginis pankreatitas Dažnis nežinomas: pankreatinė pseudocista, parotitas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas: toksinis poveikis kepenims, riebalinė infiltracija kepenyse Retas: kepenų nekrozė, gelta, cholestazė, kepenų nepakankamumas Dažnis nežinomas: venų okliuzinė liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas: išbėrimas Dažnis nežinomas: toksinė epidermio nekrolizė*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas: galūnių skausmas Dažnis nežinomas: osteonekrozė (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnis nežinomas: ūminis inkstų nepakankamumas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnis nežinomas: karščiavimas
Tyrimai	Labai dažnas: svorio kritimas, hipoalbuminemija, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, hipertrigliceridemija, sumažėjęs fibrinogeno kiekis kraujyje, padidėjęs lipazės aktyvumas, padidėjęs amilazės aktyvumas, pailgėjęs dalinis aktyvintas tromboplastino laikas, padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje, sumažėjęs antitrombino III kiekis****, sumažėjęs neutrofilų skaičius***** Dažnas: pailgėjęs protrombino laikas, pailgėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, hipokalemija, padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hipofibrinogenemija, padidėjęs gamagliutamilttransferazės aktyvumas

MedDRA standartinė organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
	Dažnis nežinomas: padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje, antikūnai prieš pegaspargazę, sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs amoniako kiekis kraujyje.

* Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant kitas tos pačios klasės asparaginazes

** Plaučių embolijos, venų trombozės, galūnių venų trombozės ir paviršinio tromboflebito atvejai pastebėti DFCI 11-001

*** Legenda: CNS trombozė

**** Tyrimų CL2-95014-002 ir CL2-95014-003 metu buvo antitrombino III kiekio ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimo atvejų

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pastebėtos toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su ankstesniu asparaginazės skyrimu. Nors šios nepageidaujamos reakcijos nebuvo susietos būtent su pegaspargazės vartojimu, jų gali pasireikšti vartojant Onscapar.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Oncaspar gali sukelti lengvą arba vidutinio sunkumo kaulų čiulpų slopinimą ir gali būti paveiktos visos trys kraujo ląstelių linijos.

Apytiksliai pusė visų sunkių hemoragijų ir trombozių atvejų pasireiškia smegenų kraujagyslėse ir gali lemti, pvz., insultą, traukulius, galvos skausmą ar sąmonės netekimą.

Nervų sistemos sutrikimai

Vartojant Oncaspar galimi centrinės nervų sistemos sutrikimai, pasireiškiantys traukuliais, rečiau sumišimu ir mieguistumu (šiek tiek sutrikusia sąmone).

Retais atvejais gali pasireikšti grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (GULS). Aprašyta, kad itin retais atvejais galimas lengvas pirštų tremoras.

Virškinimo trakto sutrikimai

Maždaug pusei pacientų pasireiškia lengvų ar vidutinio sunkumo virškinimo trakto reakcijų, pvz., apetito praradimas, pykinimas, vėmimas, pilvo diegliai, viduriavimas, svorio sumažėjimas.

Dažnai gali pasireikšti ūminis pankreatitas. Yra pavienių pranešimų apie susidariusias pseudocistas (iki keturių mėnesių po paskutinio gydymo).

Hemoraginis arba nekrozinis pankreatitas pasireiškia retai. Aprašytas vienas atvejis, kai gydant L-asparaginaze pasireiškė pankreatitas su ūminiu parotitu. Yra gauta pranešimų apie pavienius mirtinus atvejus pasireiškus hemoraginiam arba nekroziniam pankreatitui.

Gydant Oncaspar arba baigus juo gydyti gali padidėti amilazės aktyvumas serume.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Retais atvejais galimas ūminis inkstų veiklos sutrikimas, kai gydoma deriniais, kurių sudėtyje yra L-asparaginazės.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gali pasireikšti alerginių odos reakcijų. Aprašytas vienas su L-asparaginazės vartojimu susijęs toksinės epidermio nekrolizės atvejis (Lajelio sindromas).

Endokrininiai sutrikimai

Dažnai pastebimi endokrininės kasos funkcijos pokyčiai, paprastai pasireiškiantys sutrikusia gliukozės apykaita. Aprašyti diabetinės ketoacidozės ir hiperosmozinės hiperglikemijos atvejai, kurie paprastai buvo koreguojami paskyrus insulino.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažnai nustatyti lipidų kiekio serume ir serumo lipidų verčių pokyčiai, daugeliu atveju nesukėlę klinikinių simptomų.

Reguliariai padidėja šlapalo kiekis serume ir tai nepriklauso nuo dozės. Tai beveik visada yra požymis, kad sutrikęs prerenalinis metabolizmas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Po injekcijos galimas karščiavimas, paprastai išnykstantis savaime.

Imuninės sistemos sutrikimai

Aptikti specifiniai antikūnai prieš pegaspargazę; jie nedažnai buvo susiję su padidėjusio jautrumo reakcijomis. Taip pat aptikta neutralizuojančiųjų antikūnų, mažinančių klinikinį veiksmingumą.

Gydant Oncaspar gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, pavyzdžiui gyvybei pavojinga anafilaksija, angioedema, lūpų tinimas, akių tinimas, eritema, kraujo spaudimo sumažėjimas, bronchų spazmas, dusulys, niežulys ir bėrimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai. Dažnai serume pastebimas nuo dozės nepriklausomas transaminazių aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas.

Greitas kūno svorio didėjimas, skysčių susilaikymas su ascitu, hepatomegalija, susijusi su greitu bilirubino kiekio padidėjimu kraujo serume, ir išliekanti trombocitopenija gali rodyti sunkios VOL, kuri negydoma gali būti mirtina, pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Labai dažnai nustatoma riebalinė infiltracija kepenyse. Gauta retų pranešimų apie mirtimi pasibaigusią cholestazę, gelta, kepenų ląstelių nekrozę ir kepenų veiklos sutrikimą.

Sutrikus baltymų sintezei serume gali sumažėti baltymų kiekis. Daugeliui pacientų gydymo metu sumažėja albumino kiekis serume ir tai nepriklauso nuo dozės.

Oncaspar nepageidaujamų reakcijų tipas yra panašus į tą, kuris pastebėtas su natūralia nepegiliuota L-asparaginazė (pvz., natūralios *E. coli* asparaginazės).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Buvo pranešta apie atsitiktinio perdozavimo atvejus gydant Oncaspar. Perdozavus buvo nustatyta padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, bėrimas ir hiperbilirubinemija. Specifinio farmakologinio gydymo perdozavus nėra. Perdozavę pacientai turi būti atidžiai stebimi siekiant nustatyti nepageidaujamų reakcijų požymius ir simptomus. Šie simptomai turi būti atitinkamai gydomi, taikant simptominių ir palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antinavikiniai ir imunomoduliuojamieji preparatai, kiti antinavikiniai preparatai, ATC kodas – L01XX24

Veikimo mechanizmas

L-asparaginazės veikimo mechanizmas yra aminorūgšties L-asparagino fermentinis skaldymas į asparto rūgštį ir amoniaką. Sumažėjus L-asparagino kiekiui kraujyje, slopinama baltymų sintezė, DNR sintezė ir RNR sintezė, ypač leukeminėse blastinėse ląstelėse, kurios negali sintetinti L-asparagino, todėl vyksta jų apoptozė.

Sveikos ląstelės, atvirkščiai, gali sintetinti L-asparaginą, todėl jos yra mažiau paveiktos pastarajam staiga išnykus gydymo metu, kai vartojamas fermentas L-asparaginazė. Pegiliacija nekeičia L-asparaginazės fermentinių savybių, bet turi įtakos farmakokinetikai ir fermento imunogeniškumui.

Farmakodinaminis poveikis

Antileukeminis L-asparaginazės poveikis susijęs su nuolatiniu L-asparagino kiekio mažėjimu kraujyje ir cerebrospinaliniame skystyje (CSF). Oncaspar farmakodinaminis poveikis buvo įvertintas po vartojimo į raumenis (tyrimas CCG-1962) ir į veną (AALL07P4).

Atliekant tyrimą CCG-1962 Oncaspar FD poveikis buvo įvertintas atliekant serijinius asparagino koncentracijos matavimus vaikų, sergančių standartinės rizikos ŪLL, kuriems naujai nustatyta diagnozė ir kurie vartojo tris Oncaspar dozes (po 2 500 V/m² KPP) į raumenis – vieną indukcijos laikotarpiu, dvi per vėlyvojo gydymo sustiprinimo fazes, serume (n = 57) ir CSF (n = 50). Asparagino koncentracijos serume sumažėjimas buvo užfiksuotas 4 dieną po pirmosios indukcijos dozės ir pasiekė akivaizdų žemiausią lygį 10 dieną po dozės. Apie 1 μM asparagino koncentracija serume išliko apie 3 savaites. Asparagino koncentracija sumažėjo iki <3 μM, kai asparaginazės aktyvumas buvo > 0,1 V/ml. Iki gydymo buvusi 2,3 μM asparagino koncentracija galvos ir stuburo smegenų skystyje (CSF) sumažėjo iki 1,1 μM 7 indukcijos dieną ir iki 0,6 μM 28 indukcijos dieną (žr. „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“).

Tyrimė AALL07P4 buvo įvertintas Oncaspar farmakodinaminis poveikis 47 vertintiems tiriamiesiems, kurie sirgo didelės rizikos grupės B ląstelių pirmtakų ŪLL ir buvo gydyti 2 500 V/m² KPP į veną Oncaspar dozėmis per indukcijos ir konsolidacijos fazes. L-asparagino koncentracija plazmoje sumažėjo žemiau tyrimo kiekybinės analizės ribos per 24 valandas po Oncaspar indukcijos ir pirmosios konsolidacijos fazės, ir sumažėjimas išliko apie dvi savaites. Asparagino koncentracija CSF sumažėjo 4 dieną po indukcijos dozės ir išliko praktiškai neaptinkamo lygio 18 dieną po dozės sulidimo.

Remiantis šių dviejų tyrimų rezultatais, 2 500 V/m² KPP suleista Oncaspar į raumenis (CCG-1962) ir į veną (AALL07P4) dozė užtikrina L-asparagino sumažėjimą apie dvi savaites po dozės sulidimo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Oncaspar veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti remiantis trimis klinikiniais tyrimais, kuriuos atliekant gydymas Oncaspar injekciniu ar infuziniu tirpalu buvo skiriamas kaip pirmos eilės ŪLL gydymas: atliekant tyrimą CCG-1962 buvo tiriami standartinės rizikos grupės ŪLL sergantys pacientai, atliekant tyrimą AALL07P4 – didelės rizikos grupės ŪLL sergantys pacientai, į tyrimą DFC11-001 buvo įtraukti standartinės ir didelės rizikos grupės ŪLL sergantys pacientai.

Oncaspar veiksmingumas gydant ŪLL sergančius pacientus, kurie serga recidyvuojančiomis ar atspariomis hematologinėmis ligomis ir kuriems praicyje buvo pasireiškus alerginė reakcija į natūralią *E. coli* L-asparaginazę, buvo pagrįstas apibendrinus duomenis ir ištyrus iš viso 94 pacientus.

Šie pacientai ištirti atlikus šešis atvirusius tyrimus (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 ir ASP-001C/003C).

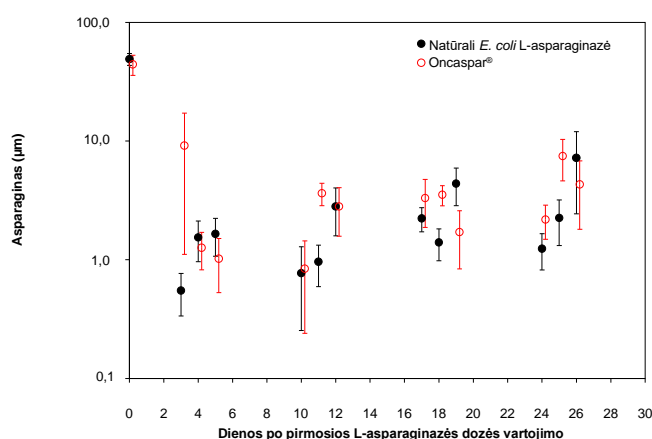
Pirma eilė (ŪLL pacientai, kuriems jautrumas natūraliai *E. coli* L-asparaginazei nepadidėjęs)

Oncaspar saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti atliekant atvirąjį, daugiacentrį, atsitiktinių imčių, veikliuoju preparatu kontroliuojamą tyrimą (tyrimą CCG-1962). Šiame tyrime dalyvavo 118 1–9 metų vaikų, kuriems standartinės rizikos ŪLL anksčiau nebuvo gydyta. Buvo skirtas gydymas vaistų deriniu, o pacientai buvo atsitiktinai santykiu 1:1 atrinkti į Oncaspar arba natūralios *E. coli* L-asparaginazės vartojimo grupes. Oncaspar 2 500 V/m² KPP dozė buvo leidžiama į raumenis 3-iąją dieną per 4 savaitių trukmės indukcijos fazę ir 3-iąją dieną per kiekvieną iš dviejų 8 savaitių trukmės vėlyvojo gydymo sustiprinimo (VGS) fazių. Natūralios *E. coli* L-asparaginazės 6 000 V/m² KPP dozė buvo leidžiama į raumenis tris kartus per savaitę: iš viso 9 dozės vartotos indukcijos laikotarpiu, o iš viso 6 dozės – per kiekvieną vėlyvojo gydymo sustiprinimo fazę.

Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo nustatomas pagal panašaus asparagino kiekio sumažėjimo rodmenis (mastą ir trukmę) Oncaspar ir natūralios *E. coli* L-asparaginazės grupėse. Protokole nurodytas tyrimo tikslas – sumažinti asparagino koncentraciją serume iki ≤ 1 μ M. Abiejose tiriamosiose grupėse pacientų, kuriems buvo pasiektas šis sumažėjimo lygis, dalis buvo panaši per visas 3 gydymo fazes tiriant protokole nurodytais laikotarpiais.

Per visas gydymo fazes Oncaspar ir natūralios *E. coli* L-asparaginazės vartojusiųjų grupėse asparagino koncentracija serume sumažėjo per 4 dienas po pirmosios asparaginazės dozės skyrimo gydymo fazės metu ir išliko sumažėjusi maždaug 3 savaites. 1 pav. parodyta asparagino koncentracija serume per indukcijos fazę. Asparagino koncentracijos serume mažėjimo pobūdis per 2 vėlyvojo gydymo sustiprinimo fazes yra panašus į asparagino koncentracijos serume mažėjimo modelį per indukcinę fazę.

1 pav. Asparagino koncentracijos serume vidurkis (\pm standartinė paklaida) per tyrimo CCG-1962 indukcijos fazę



Pastaba: Oncaspar (po 2 500 V/m² KPP dozę į raumenis) buvo vartotas 4 savaitių trukmės indukcijos fazės 3-iąją dieną. Natūrali *E. coli* L-asparaginazė (po 6 000 V/m² KPP į raumenis) buvo vartota 3 kartus per savaitę iš viso vartojant 9 dozės indukcijos laikotarpiu.

Per indukcijos fazę 50 pacientų buvo nustatyta asparagino koncentracija smegenų skystyje. Asparagino koncentracija smegenų skystyje sumažėjo nuo vidutinės prieš gydymą buvusios 3,1 μ M koncentracijos iki 1,7 μ M 4 \pm 1 dieną ir 1,5 μ M koncentracijos 25 \pm 1 dieną po Oncaspar vartojimo. Panašūs rezultatai pastebėti ir gydymo natūralia *E. coli* L-asparaginaze grupėje.

2 lentelėje apibendrintas išgyvenamumas be įvykių (IBĮ, angl. *event-free survival – EFS*) Oncaspar ir natūralios *E. coli* L-asparaginazės vartojusiųjų grupėse. Tyrimas CCG-1962 nebuvo skirtas įvertinti IBĮ rodiklių skirtumams.

2 lentelė: išgyvenamumo be įvykių rodiklių dažnis po 3, 5 ir 7 metų (tyrimas CCG-1962)

	Oncaspar	natūrali <i>E. coli</i> L-asparaginazė
3 metų IBĮ rodiklio dažnis (%) (95 % PI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5 metų IBĮ rodiklio dažnis (%) (95 % PI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7 metų IBĮ rodiklio dažnis (%) (95 % PI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Tyrimo CCG-1962 metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos, įskaitant dvi gyvybei pavojingas infekcijas (po 1 pacientą kiekvienoje grupėje). Iš esmės abiejose tiriamosiose grupėse 3-iojo ir 4-ojo laipsnių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir tipas buvo panašūs. Vėlyvojo gydymo sustiprinimo (VGS) laikotarpiu dviem Oncaspar grupės pacientams pasireiškė alerginių reakcijų (1-ojo laipsnio alerginė reakcija ir 3-iojo laipsnio dilgėlinė).

Atliktas 1–31 metų amžiaus pacientų, kuriems naujai nustatyta diagnozė ir kuriems buvo didelės rizikos grupės B ląstelių pirmtakų ŪLL, bandomasis tyrimas (tyrimas AALL07P4). Tai buvo atviras, kontroliuojamasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu tiriamasis pegiliuotas asparaginazės preparatas buvo lyginamas su Oncaspar kaip kelių vaistinių medžiagų chemoterapijos komponentu pirmos eilės ŪLL gydymui. Leukocitų (WBC) kriterijai buvo šie: a) 1–10 metų pacientams: WBC $\geq 50\,000/\mu\text{l}$; b) 10–30 metų pacientams: bet koks WBC kiekis; c) prieš gydymą steroidais: bet koks WBC kiekis. Pacientams nebuvo leidžiama prieš tai skirti citotoksinės chemoterapijos, išskyrus gydymą steroidais ir intratekaliniu citarabinu. Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 166 pacientai; 54 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti vartoti 2 500 V/m² KPP Oncaspar dozę, o 111 pacientų buvo atsitiktinai atrinkti vartoti tiriamąjį pegiliuotą asparaginazės preparatą. Oncaspar buvo leidžiamas į veną (po 2 500 V/m² dozę) per indukcijos, konsolidacijos, uždelsto intensyvinimo ir tarpinio palaikomojo gydymo fazes pacientams, kuriems yra didelės rizikos grupės ŪLL ir kuriems skiriama išplėstinė Berlyno-Frankfurto-Miunsterio terapija. Oncaspar vartojusiųjų pacientų, kurių įvertinamos minimalios liekamosios ligos (MLL) rezultatas buvo neigiamas (< 0,1 % leukemijos ląstelių kaulų čiulpuose) grupėje procentinė dalis 29 dieną po indukcijos buvo 80 % (40/50). 4-iaisiais metais IBĮ ir bendrojo išgyvenamumo (BI) dažnis Oncaspar vartojusiųjų grupėje atitinkamai buvo 81,8 % (95 % PI 62,9–91,7 %) ir 90,4 % (95 % PI 78,5–95,9 %). Oncaspar vartojusiųjų grupėje visų laipsnių padidėjusio jautrumo atvejų dažnis buvo 5,8 %, anafilaksinių reakcijų – 19,2 % ir pankreatito – 7,7 %. 3-iojo ar aukštesnio laipsnio febrilinės neutropenijos atvejų dažnis buvo 15,4 %.

Tyrimas DFCI 11-001, atliekamas „Dana-Farber Cancer Institute“ (DFCI), yra vykstantis, aktyviai kontroliuojamas, atsitiktinių imčių daugiacentris tyrimas, skirtas į veną leidžiamo tiriamojo pegiliuoto asparaginazės preparato *palyginimui su* Oncaspar vaikams ir paaugliams nuo 1 iki <22 metų, kuriems naujai diagnozuota ŪLL ir gydytiems naudojant DFCI ŪLL konsorciumo terapijos metodiką. Atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 239 pacientai, iš kurių 237 buvo gydomi tiriamuoju vaistiniu vaistu (146 vyriškos ir 91 moteriškos lyties), iš jų 119 pacientų (115 iš jų diagnozuota ŪLL) buvo gydomi Oncaspar, 2500 V/m². Gydymas buvo skiriamas atliekant indukciją (7 dieną) ir po to kas 2 savaites, iš viso 30 savaičių gydymo po indukcijos. Pacientų atsitiktinė atranka stratifikuota pagal rizikos grupę (standartinė / didelė / labai didelė rizika), įskaitant B ir T ląstelių ŪLL. Pacientų, patekusių į Oncaspar grupę, kurių įvertinama maža indukcijos pabaigos MLL (<0,001 aptinkamos ligos) procentinė dalis 32 dieną buvo 87,9 % (80/91). Šiame tyrime vienerių metų išgyvenamumas be atkryčio (IBA) buvo 98,0 (95 % PI 92,3, 99,5); vienerių metų bendras išgyvenamumas (BI) buvo 100 (95 % PI 100, 100).

ŪLL sergantys pacientai, kurių jautrumas natūraliai E. coli L-asparaginazei padidėjęs

Oncaspar poveikis gydant recidyvuojančias ar atsparias hematologines ligas, buvo įvertintas atlikus šešis atvirusius tyrimus. Šiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 94 Oncaspar vartojantys pacientai, kuriems diagnozuota ŪLL ir kuriems anksčiau buvo pasireiškusi alerginė reakcija į natūralią *E. coli*

L-asparaginazę. Vienam pacientui buvo skirtos 250 V/m² ir 500 V/m² KPP Oncaspar dozės į veną. Kiti pacientai buvo gydomi 2 000 V/m² ir 2 500 V/m² KPP dozėmis, leidžiamomis į raumenis arba į veną. Pacientams Oncaspar buvo skirtas vartoti kaip atskiras preparatas arba jis buvo derinamas su kelių vaistinių medžiagų chemoterapija. Penkių tyrimų metu, remiantis Oncaspar gydytų 65 ŪLL sergančių pacientų duomenų analize, nustatyta, kad didžiausiojo terapinio atsako metu per viso tyrimo laikotarpį visiška remisija pasiekta 30 pacientų (46 %), dalinė remisija – 7 pacientams (11 %) ir hematologinis pagerėjimas – 1 pacientui (2 %). Kitame tyrime, kuriame dalyvavo 29 Oncaspar gydyti ŪLL sergantys pacientai, kuriems buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas, 11 pacientų buvo įvertintas atsakas indukcijos laikotarpiu. Iš jų 3 pacientams (27 %) nustatyta visiška remisija, 1 pacientui (9 %) dalinė remisija, 1 pacientui (9 %) pasireiškė hematologinis pagerėjimas ir 2 pacientams (18 %) nustatytas terapinis poveikis. Terapinis poveikis buvo apibūdintas kaip klinikinis pagerėjimas, kuris neatitiko kitų palankių išiečių kriterijų. Per palaikomąją fazę buvo įvertinta 19 pacientų: visiška remisija nustatyta 17 pacientų (89 %), o terapinis poveikis pasireiškė 1 pacientui (5 %).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Oncaspar farmakokinetinės savybės buvo pagrįstos fermentiniais tyrimų metodais vertinant asparaginazės aktyvumą po vartojimo į raumenis (CCG-1962) ir į veną (AALL07P4, DFCI11-001).

Tyrime CCG-1962 vidutinis asparaginazės aktyvumas pasiekė didžiausią 1 V/ml reikšmę 5 dieną po injekcijos. Vidutinis pusėjimo laikas po absorbcijos iš injekcijos vietos buvo 1,7 dienos, o pusinės eliminacijos laikas buvo 5,5 dienos. Įvertintas pasiskirstymo tūris esant stabiliai būsenai ir klirensas buvo atitinkamai 1,86 l/m² ir 0,169 l/m² per dieną.

Tyrime AALL07P4 farmakokinetiniai parametrai po vienos 2 500 V/m² dozės į raumenis per indukciją buvo apskaičiuoti, naudojant nepaskirstytą farmakokinetiniai analizę iš nuoseklių plazmos mėginių, ir jie pateikti 3 lentelėje (žr. 5.1 skyrių). Oncaspar C_{max} ir AUC buvo mažesnės vyriškos lyties, didesnio KMI tiriamiesiems ir tiriamiesiems, kurių amžius > 10 metų. Per indukciją po vienos 2 500 V/m² Oncaspar dozės į veną ≥0,1 V/ml asparaginazės aktyvumas buvo išlaikomas iki 18 dienų po dozės sulaidimo 95,3 % tiriamųjų.

3 lentelė. Farmakokinetiniai parametrai po vienos 2 500 V/m² KPP į veną Oncaspar dozės per indukciją (N=47; tyrimas AALL07P4)

Farmakokinetiniai parametrai	Aritmetinis vidurkis (SN)
C _{max} (mV/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (val.)*	1,25 (1,08, 5,33)†
AUC _{0-t} (mV·d./ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mV·d./ml)‡	16570 (4810)
t _{1/2} (d.)‡	5,33 (2,33)
CL (l/d.)‡	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l)‡	1,95 (1,13)

* Tiriamųjų skaičius N = 47.

† Mediana (10, 90 procentiliai).

‡ Tiriamųjų skaičius N = 46.

Tyrime DFCI 11-001 asparaginazės aktyvumo įvertinimai buvo atlikti po vienos 2 500 V/m² KPP dozės į veną per indukciją ir kas dvi savaites po indukcijos (žr. 5.1 skyrių). Per indukciją ≥ 0,1 V/ml asparaginazės aktyvumas plazmoje išliko 93,5 % tiriamųjų 18 dienų po sulaidimo. Per fazę po indukcijos mažiausias asparaginazės aktyvumas, viršijantis 0,4 V/ml, išliko 100 % tiriamųjų nuo 7 savaitės iki 25 savaitės. Šie rezultatai rodo, kad kai 2 500 V/m² KPP Oncaspar sulaidžiamas kaip viena ir pakartotinės dozės kas dvi savaites, kliniškai reikšmingas asparaginazės aktyvumas išlieka per visą dozavimo laikotarpį (t. y. dvi savaites).

Pacientams, kuriems naujai diagnozuota ŪLL, buvo paskirta vartoti vienkartinę Oncaspar injekcija į raumenis (2 500 V/m² KPP) arba vienkartinę natūralios asparaginazės, gautos iš *E. coli* (25 000 V/m² KPP) ar iš *Erwinia* (25 000 V/m² KPP), injekcija. Oncaspar pusinės eliminacijos laikas plazmoje buvo

statistiškai reikšmingai ilgesnis (5,7 dienos) negu šis rodiklis, nustatytas skiriant iš *E. coli* (1,3 dienos) ir *Erwinia* (0,65 dienos) gautų natūralių asparaginazių. Vertinant staigią leukeminių ląstelių *in vivo* žūtį rodamino fluorescencijos metodu, nustatyta, kad skiriant visų trijų L-asparaginazės preparatų žūties rodikliai buvo tokie patys.

ŪLL sergantys pacientai, kuriems buvo pasireiškę keletas atkryčių, buvo gydomi Oncaspar arba iš *E. coli* gauta natūralia asparaginaze; tai buvo indukcinio gydymo dalis. Buvo skirta vartoti 2 500 V/m² KPP Oncaspar dozė į raumenis 1-ąją ir 15-ąją indukcijos laikotarpio dienomis. Vidutinis Oncaspar pusinės eliminacijos laikas plazmoje pacientams, kuriems nepasireiškia padidėjęs jautrumas, buvo 8 dienos (AUC 10,35 V/ml per dieną), o pacientams, kuriems pasireiškia padidėjęs jautrumas, – 2,7 dienos (AUC 3,52 U/ml per dieną).

Specialios populiacijos

Kontroliuojami tyrimai nebuvo skirti formaliai įvertinti Oncaspar farmakokinetiką specialiose populiacijose. Populiacijos farmakokinetinis Oncaspar įvertinimas, grindžiamas duomenimis, gautais iš tyrimų AALL07P4 (i.v.), DFCII1-001 (i.v.) ir CCG-1962 (i.m.), įrodė, kad klirensas (tiesinis ir įsotinamas) padidėjo maždaug proporcingai KPP, o pasiskirstymo tūris padidėjo šiek tiek daugiau proporcingai KPP. Šiame tyrime statistiškai reikšmingų farmakokinetikos charakteristikų skirtumų tarp vyriškos ir moteriškos lyties tiriamųjų nenumatyta.

Inkstų ir kepenų nepakankamumo poveikis Oncaspar farmakokinetikai nebuvo vertintas. Pegaspargazė yra didelės molekulinės masės baltymas, todėl jis nėra pašalinamas per inkstus ir jokių farmakokinetikos pokyčių Oncaspar gydomiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nenumatyta.

Kadangi proteolitiniai fermentai, dalyvaujantys Oncaspar metabolizme, yra plačiai pasiskirstę audiniuose, tikslus kepenų vaidmuo nežinomas, bet jei kepenų funkcija sutriktų, nesitikima, kad tai galėtų sukelti su Oncaspar vartojimu susijusių klinikinių problemų.

Duomenų apie senyvų pacientų gydymą nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dviejų farmacinių formų Oncaspar, injekcinio ar infuzinio tirpalo ir miltelių tirpalui farmakokinetinis ar farmakodinaminis ikiklinikinis lyginamumas buvo nustatytas šunims intraveniniu būdu skiriant vienkartinę ir kartotines dozes (500 V/kg). Toliau aprašytuose tyrimuose vartotas injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Ūminis toksiškumas

Tik labai didelės vienkartinės pegaspargazės dozės, suleistos pelėms į pilvaplėvės ertmę (25 000–100 000 V/kg kūno svorio dozės), lėmė 14 % visų gydytų pelių mirtį. Pastebėta, kad tokios pat dozės sukėlė lengvą toksinį poveikį kepenims. Pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjęs kūno svoris, piloerekcija ir sumažėjęs aktyvumas. Sumažėjusi blužnies masė gali reikšti, kad gydymas gali slopinti imuninę sistemą.

Žiurkėms ir šunims suleidus vienkartinę iki 500 V/kg kūno svorio dozę į veną, pegaspargazė buvo gerai toleruojama.

Kartotinių dozių toksiškumas

Per 4 savaitių trukmės tyrimą su žiurkėmis, leidžiant joms po 400 V/kg pegaspargazės dozę per parą į pilvaplėvės ertmę, suprastėjo maitinimasis ir sumažėjo kūno svoris, palyginti su kontroline grupe.

Per 3 mėnesių trukmės tyrimą su pelėmis, leidžiant joms iki 500 V/kg kūno svorio pegaspargazės dozę į pilvaplėvės ertmę arba į raumenis, nedidelius kepenų ląstelių pokyčius lėmė tik didžiausios į pilvaplėvės ertmę suleistos dozės.

Pastebėta, kad šunims, kuriems 2 savaites kas savaitę buvo skiriama 1 200 V/kg pegaspargazės dozė, laikinai sumažėjo kūno svorio prieaugis ir laikinai šiek tiek sumažėjo bendrasis leukocitų skaičius. Be to, vienam iš keturių šunų padidėjo glutamino piruvato transaminazės aktyvumas serume.

Imunogeniškumas

Per 12 savaitių trukmės tyrimą su pelėmis, kurio metu kas savaitę buvo leidžiama 10,5 V pegaspargazės dozė vienai pelei į raumenis ar į pilvaplėvės ertmę, imuninio atsako nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Pegaspargazės toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Atliekant L-asparaginazės embriotoksiškumo tyrimus įrodytas teratogeninis poveikis žiurkėms, gydytoms nuo 6-osios iki 15-osios nėštumo dienos; o teratogeninio poveikio nesukeliantis kiekis (angl. *No Observed Effect Level* – NOEL) buvo skiriant 300 V/kg dozę į veną. 50 V/kg ar 100 V/kg į veną skirtos dozės triušiams 8-ąją ir 9-ąją nėštumo dienomis sukėlė gyvybingų vaisių apsigimimus: NOEL nustatyta nebuvo. Skiriant vartoti terapines dozes nustatyta įvairių apsigimimų ir embrionų mirčių. Poveikio vaisingumui, vaisiaus perinataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų neatlikta.

Kancerogeniškumas, mutageniškumas, poveikis vaisingumui

Ilgalaikio kancerogeninio pegaspargazės poveikio ar poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta.

Ames testo metu naudojant *Salmonella typhimurium* padermes nustatyta, kad pegaspargazė neturėjo mutageninio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas heptahidratas
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Natrio chloridas
Sacharozė
Natrio hidroksidas (pH reguliuoti)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas:

3 metai.

Paruoštas tirpalas

Cheminis ir fizinis vartojamo vaisto stabilumas išsilaiko 24 valandas laikant žemesnėje nei 25 °C temperatūroje. Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia suvartoti iškart, nebent ruošimo metodas užkirstų kelią mikrobiologinei taršai. Jei preparatas nevartojamas iškart, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Praskiestas tirpalas

Cheminis ir fizinis vartojamo vaisto stabilumas išsilaiko 48 valandas laikant 2 °C–8 °C. Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikia vartoti iškart. Jei preparatas nevartojamas iškart, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Laikymo trukmė paprastai turėtų būti ne daugiau nei 24 valandos laikant 2 °C–8 °C temperatūroje, nebent preparatas ruoštas / skiestas kontroliuojamomis ir patikrintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo flintstiklo flakonas su chlorobutilo elastomero kamščiu, uždengtu 20 mm aliuminio gaubteliu su nuplėšiamu sandarikliu. Flakone yra 3 750 V pegaspargazės.

Pakuotės dydis – 1.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Esant sąlyčiui šis vaistinis preparatas gali dirginti. Todėl miltelius būtina ruošti ir vartoti itin atsargiai. Reikia vengti įkvėpti garų ir sąlyčio su oda bei gleivine, ypač su akimis. Įvykus vaistinio preparato sąlyčiui su akimis, oda arba gleivinėmis, nedelsdami plaukite dideliu kiekiu vandens mažiausiai 15 minučių.

Paruošus preparatą, Oncaspar reikia vartoti į veną arba į raumenis. Miltelius prieš vartojant reikia ištirpinti 5,2 ml injekcinio vandens (žr. 4.2 skyrių).

Tvarkymo instrukcijos

1. Personalas turi būti išmokytas, kaip tvarkyti ir perkelti vaistinį preparatą (nėščiosioms neturi būti leista dirbti su šiuo vaistiniu preparatu).
2. Preparatą reikia ruošti aseptinėmis sąlygomis.
3. Būtina laikytis tinkamo antineoplastinių medžiagų tvarkymo procedūrų.
4. Tvarkant Oncaspar rekomenduojama mėvėti vienkartinės pirštines ir dėvėti apsauginius drabužius.
5. Visas priemonės, naudojamas vartojant ar valant, įskaitant pirštines, reikia išmesti į labai pavojingų atliekų maišus ir sudeginti aukštoje temperatūroje.

Paruošimas

1. Į flakoną švirkštu ir 21 dydžio adata įšvirkščinama 5,2 ml injekcinio vandens.
2. Flakonas lengvai pasukamas, kol milteliai ištirps.
3. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir jame turi nebūti matomų pašalinių dalelių. Nevartokite, jei paruoštas tirpalas yra drumstas ar jei susidarė nuosėdų. Nekratykite.
4. Paruoštą tirpalą reikia suvartoti per 24 valandas laikant žemesnėje nei 25 °C temperatūroje.

Vartojimas

1. Parenterinius vaistinius preparatus prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar juose nėra dalelių. Vartoti galima tik skaidrų bespalvį tirpalą, kuriame nėra pašalinių dalelių.
2. Vaistinis preparatas švirkščiamas į veną arba raumenis. Tirpalą reikia švirkšti lėtai. Injekcija į raumenis turi būti ne daugiau kaip 2 ml vaikams bei paaugliams ir 3 ml suaugusiesiems.
Vartojant į veną, paruoštą tirpalą reikia praskiesti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.
Praskiestą tirpalą per 1–2 valandas galima sulašinti kartu su jau vykdoma natrio chlorido 9 mg/ml arba 5 % gliukozės tirpalo infuzija. Kartu su Oncaspar per tą pačią intraveninę liniją nelašinkite kitų vaistinių preparatų (žr. 4.2 skyrių).
Praskiedus tirpalą reikia suvartoti iškart. Jei vartoti iškart neįmanoma, praskiestą tirpalą iki 48 valandų galima laikyti 2 °C–8 °C temperatūroje (žr. 6.3 skyrių).

Tvarkymas

Oncaspar skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1070/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. sausio 14 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. lapkričio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. gegužės 16 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.