

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oncaspar 750 U/ml prášok na injekčný/infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 3 750 jednotiek (U)** pegaspargázy*.

Po rekonštitúcii obsahuje 1ml roztoku 750 jednotiek pegaspargázy (750 U/ml).

* Liečivo je kovalentný konjugát L-asparaginázy získanej z baktérie *Escherichia coli* s monometoxypolyetylén glykolom

** Jedna jednotka je definovaná ako množstvo enzýmu, ktoré je potrebné na uvoľnenie 1 μ mol amoniaku za minútu pri pH 7,3 a teplote 37 °C.

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s účinnosťou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu rovnakej terapeutickej skupiny. Ďalšie informácie pozri časť 5.1.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až sivobiely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Oncaspar je indikovaný ako zložka antineoplastickej kombinovanej liečby akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) u pediatrických pacientov od narodenia do veku 18 rokov a u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Oncaspar majú predpisovať a podávať lekári a/alebo zdravotnícki pracovníci, ktorí majú skúsenosti s používaním antineoplastických liekov. Má sa podávať len v nemocničnom prostredí, kde je k dispozícii vhodné resuscitačné vybavenie. Pacientov je nutné pozorne monitorovať pre prípad výskytu akýchkoľvek nežiaducich účinkov počas celého obdobia podávania lieku (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Oncaspar sa zvyčajne podáva ako súčasť protokolov kombinovanej chemoterapie s ďalšími antineoplastickými látkami (pozri tiež časť 4.5).

Pediatrickí pacienti a dospelí \leq 21 rokov

Odporúčaná dávka u pacientov s telesným povrchom (body surface area, BSA) \geq 0,6 m² a u pacientov vo veku \leq 21 rokov je 2 500 U pegaspargázy (čo zodpovedá 3,3 ml Oncasparu)/m² telesného povrchu raz za 14 dní.

Deti s telesným povrchom $<$ 0,6 m² majú dostávať 82,5 U pegaspargázy (čo zodpovedá 0,1 ml Oncasparu)/kg telesnej hmotnosti raz za 14 dní.

Dospelí $>$ 21 rokov

Pokiaľ nie je predpísané inak, odporúčané dávkovanie u dospelých vo veku $>$ 21 rokov je 2 000 U pegaspargázy (čo zodpovedá 2,67 ml Oncasparu)/m² telesného povrchu raz za 14 dní.

Liečbu možno pred ďalším podaním pegaspargázy monitorovať na základe minimálnej aktivity asparaginázy v sére. Ak hodnoty aktivity asparaginázy nedosahujú cieľové hladiny, môže sa zvážiť zmena liečby na iný prípravok s asparaginázou (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Poškodenie obličiek

Vzhľadom k tomu, že pegaspargáza je proteín s vysokou molekulovou hmotnosťou, nevylučuje sa obličkami a u pacientov s poškodením obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Poškodenie pečene

U pacientov s poškodením pečene nie je potrebná úprava dávky.

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov je k dispozícii obmedzené množstvo údajov.

Spôsob podávania

Oncaspar sa môže podávať intramuskulárnou (IM) injekciou alebo intravenóznou (IV) infúziou.

Pri menších objemoch sa uprednostňuje intramuskulárna cesta podania. Keď sa Oncaspar podáva intramuskulárnou injekciou, množstvo lieku injekčne podané do jedného miesta nemá presiahnuť 2 ml u detí a dospievajúcich a 3 ml u dospelých. Ak sa podáva väčšie množstvo, dávka sa má rozdeliť a vpichnúť do viacerých miest.

Intravenózna infúzia Oncasparu sa zvyčajne podáva počas 1 až 2 hodín v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo v 5 % roztoku glukózy.

Zriedený roztok možno podávať spolu s už tečúcou infúziou chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo v 5 % roztoku glukózy. Počas podávania Oncasparu nepodávajte cez tú istú intravenóznou infúziu iné lieky.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie tohto lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažné poškodenie pečene (bilirubín > 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 10-násobok ULN).

Závažná trombóza pri predchádzajúcej liečbe L-asparaginázou v anamnéze.

Pankreatitída v anamnéze, vrátane pankreatitídy súvisiacej s predchádzajúcou liečbou L-asparaginázou (pozri časť 4.4).

Závažné hemoragické udalosti pri predchádzajúcej liečbe L-asparaginázou v anamnéze (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Protilátky proti asparagináze

Nízke hladiny aktivity asparaginázy môžu byť spojené s výskytom protilátok proti asparagináze v dôsledku potenciálneho neutralizujúceho pôsobenia týchto protilátok. V takýchto prípadoch treba zvážiť zmenu liečby na iný prípravok s asparaginázou.

Môže sa vykonať meranie hladiny aktivity asparaginázy v sére alebo v plazme, aby sa vylúčilo rýchle znižovanie aktivity asparaginázy.

Precitlivenosť

Počas liečby sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti na pegaspargázu vrátane anafylaxie ohrozujúcej život, a to aj u pacientov so známou precitlivenosťou na formy asparaginázy izolované z *E. coli*. Ďalšie reakcie z precitlivenosti môžu zahŕňať angioedém, opuch pier, opuch oka, erytém, znížený krvný tlak, bronchospazmus, dyspnoe, svrbenie a vyrážky (pozri časti 4.3 a 4.8).

Ako rutinné bezpečnostné opatrenie sa odporúča pacienta počas jednej hodiny po podaní monitorovať, pričom má byť k dispozícii resuscitačné vybavenie a iné vhodné metódy na liečbu anafylaxie (epinefrín, kyslík, intravenózne steroidy, atď.). U pacientov so závažnými reakciami z precitlivenosti sa má podávanie Oncasparu ukončiť (pozri časti 4.3 a 4.8). V závislosti od závažnosti príznakov sa ako protiopatrenie môžu podávať antihistaminiká, kortikosteroidy a vazopresoriká.

Účinky na funkciu pankreasu

U pacientov užívajúcich Oncaspar bola hlásená pankreatitída vrátane hemoragickej alebo nekrotizujúcej pankreatitídy s fatálnymi následkami (pozri časť 4.8).

Pacienti by mali byť informovaní o príznakoch a symptómoch pankreatitídy, ktorá by bez liečby mohla viesť k úmrtiu.

Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, Oncaspar sa musí vysadiť; ak sa potvrdí pankreatitída, Oncaspar sa nesmie znovu podávať.

Hladina sérovej amylázy a/alebo lipázy sa musí často sledovať, aby sa zistili skoré prejavy zápalu pankreasu. Vzhľadom na to, že pri súbežnom užívaní Oncasparu s prednizónom sa môže vyskytnúť znížená tolerancia glukózy, musia sa sledovať hladiny glukózy v krvi.

Koagulopatia

U pacientov liečených pegaspargázou sa môžu vyskytnúť závažné trombotické udalosti vrátane trombózy sinus sagittalis (pozri časť 4.8). U pacientov so závažnými trombotickými udalosťami sa má podávanie Oncasparu ukončiť.

U pacientov liečených pegaspargázou sa môže vyskytnúť zvýšený protrombínový čas (prothrombin time, PT), zvýšený parciálny tromboplastínový čas (partial thromboplastin time, PTT) a hypofibrinogénia. Na začiatku liečby a v pravidelných intervaloch počas liečby a po jej ukončení sa majú monitorovať koagulačné parametre, najmä vtedy, ak sa súčasne používajú ďalšie lieky s antikoagulačným účinkom, (ako napr. kyselina acetylsalicylová a nesteroidné protizápalové lieky) (pozri časť 4.5), alebo keď sa súbežne podáva chemoterapia vrátane metotrexátu, daunorubicínu a kortikosteroidov. Ak dôjde k výraznému poklesu fibrinogénu alebo nedostatku antitrombínu III (ATIII), zvážte vhodnú náhradnú liečbu.

Účinky na funkciu pečene

Liečba kombinovaná s Oncasparom a inými hepatotoxickými liekmi môže viesť k závažnej pečenej toxicite.

Pri podávaní Oncasparu v kombinácii s hepatotoxickými liekmi je potrebné postupovať opatrne, najmä pri už existujúcom poškodení pečene. Pacienti sa majú monitorovať pre prípad zmien funkčných parametrov pečene.

Existuje možnosť zvýšeného rizika hepatotoxicity u pacientov s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+), u ktorých je liečba inhibítormi tyrozínkinázy (napr. imatinib) kombinovaná s L-asparaginázou. Pri rozhodovaní o použití Oncasparu v týchto populáciách pacientov je potrebné zobrať to do úvahy.

Vzhľadom na riziko hyperbilirubinémie sa odporúča monitorovať hladiny bilirubínu na začiatku liečby a pred každou dávkou.

Účinky na centrálny nervový systém

Liečba kombinovaná s Oncasparom môže mať toxické účinky na centrálny nervový systém. Boli hlásené prípady encefalopatie (vrátane syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie) (pozri časť 4.8).

Pri liečbe Oncasparom sa môžu objaviť príznaky a symptómy centrálného nervového systému, ktoré sa prejavujú ako somnolencia, stav zmätenosti a kŕče. Pacienti musia byť pozorne sledovaní z hľadiska týchto príznakov, najmä ak sa Oncaspar používa v kombinácii s neurotoxickými liekmi (ako je vinkristín a metotrexát, pozri časť 4.5).

Myelosupresia

Pegaspargáza môže priamo alebo nepriamo spôsobiť myelosupresiu (zmenou myelosupresívnych účinkov iných látok, ako je metotrexát alebo 6-merkaptopurín). Preto môže použitie Oncasparu zvýšiť riziko infekcií.

Pomerne často je zaznamenané zníženie počtu cirkulujúcich lymfoblastov a v prvých dňoch liečby je často pozorovaný normálny alebo príliš nízky počet leukocytov. To môže byť spojené s výrazným nárastom hladiny kyseliny močovej v sére. Môže sa vyskytnúť urikemická nefropatia. Pri monitorovaní terapeutického účinku je potrebné pozorne sledovať krvný obraz v periférnej krvi a kostnú dreň pacienta.

Hyperamonémia

Asparagináza uľahčuje rýchlu konverziu asparagínu a glutamínu na kyselinu asparágovú a kyselinu glutámovú, pričom je amoniak spoločným produktom oboch reakcií (pozri časť 5.1). Intravenózne podanie asparaginázy preto môže spôsobiť prudké zvýšenie hladiny amoniaku v sére.

Príznaky hyperamonémie sú často prechodné a môžu zahŕňať: nevoľnosť, vracanie, bolesť hlavy, závrat a vyrážky. V závažných prípadoch sa môže najmä u starších pacientov vyvinúť encefalopatia s poškodením alebo bez poškodenia pečene, čo môže mať život ohrozujúce alebo smrteľné následky. V prípade prítomnosti príznakov hyperamonémie sa hladina amoniaku musí pozorne sledovať.

Antikoncepcia

Počas liečby Oncasparom a najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby Oncasparom sa musí používať účinná neperorálna antikoncepcia. Keďže nemožno vylúčiť nepriamu interakciu medzi perorálnou antikoncepciou a pegaspargázou, používanie perorálnej antikoncepcie sa nepovažuje za primeranú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1mmol sodíka (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pokles hladiny proteínov v sére spôsobený pegaspargázou môže zvýšiť toxicitu iných liekov, ktoré sa viažu na proteíny.

Okrem toho môže pegaspargáza prostredníctvom inhibície syntézy proteínov a bunkového delenia narúšať mechanizmus účinku ďalších látok, ktoré k svojmu účinku potrebujú bunkové delenie, napr. metotrexátu.

Metotrexát a cytarabín môžu na Oncaspar reagovať rôznym spôsobom: ich predchádzajúce podanie môže synergicky zvýšiť účinok pegaspargázy. Ak sú tieto látky podané následne, účinok pegaspargázy môže byť antagonicky oslabený.

Pegaspargáza môže ovplyvniť metabolizmus a klírens iných liekov, na základe jej účinku na syntézu bielkovín a funkciu pečene, ako aj na základe jej použitia v kombinácii s inými chemoterapeutickými liekmi, o ktorých je známe, že interagujú s enzýmami CYP.

Používanie Oncasparu môže viesť k výkyvom koagulačných faktorov. To môže zvýšiť sklon ku krvácaniu a/alebo trombóze. Pri súčasnom podávaní antikoagulancií, ako sú kumarín, heparín, dipyridamol, kyselina acetylsalicylová alebo nesteroidné protizápalové lieky, alebo pri súčasnom podávaní s chemoterapiou vrátane metotrexátu, daunorubicínu, kortikosteroidov, je preto potrebná opatrnosť.

Pri súčasnom podávaní glukokortikoidov (napr. prednizónu) a pegaspargázy môžu byť zmeny koagulačných parametrov (napr. pokles fibrinogénu a nedostatok antitrombínu III, ATIII) výraznejšie.

Bezprostredne predchádzajúca alebo súbežná liečba vinkristínom môže zvýšiť toxicitu pegaspargázy. Podávanie Oncasparu pred vinkristínom môže zvýšiť neurotoxicitu vinkristínu. Preto z dôvodu minimalizovania toxicity sa má vinkristín podávať najmenej 12 hodín pred podaním Oncasparu.

Nie je možné vylúčiť nepriamu interakciu medzi pegaspargázou a perorálnou antikoncepciou v dôsledku hepatotoxicity pegaspargázy, ktorá môže narúšať pečenevú klírens perorálnej antikoncepcie. Preto sa súčasné používanie Oncasparu s perorálnou antikoncepciou neodporúča. Ženy v plodnom veku majú používať inú metódu ako perorálnu antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súčasné očkovanie živými vakcínami môže zvýšiť riziko závažných infekcií, ktoré súvisia s imunosupresívnou aktivitou pegaspargázy, prítomnosťou základného ochorenia a kombinovanou chemoterapiou (pozri časť 4.4). Očkovanie živými vakcínami sa preto má podávať najskôr 3 mesiace po ukončení celej antileukemickej liečby.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Počas liečby a najmenej 6 mesiacov po ukončení liečby Oncasparom musia muži a ženy používať účinnú antikoncepciu. Keďže nemožno vylúčiť nepriamu interakciu medzi perorálnou antikoncepciou a pegaspargázou, perorálna antikoncepcia sa v takejto klinickej situácii nepovažuje za dostatočne bezpečnú. Ženy v plodnom veku majú používať inú metódu ako perorálnu antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní L-asparaginázy u tehotných žien a údaje o používaní Oncasparu u tehotných žien nie sú k dispozícii. Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné štúdie na zvieratách s pegaspargázou, ale štúdie na zvieratách s L-asparaginázou ukázali teratogenitu (pozri časť 5.3). Preto sa Oncaspar vzhľadom na svoje farmakologické vlastnosti má používať počas tehotenstva len vtedy, ak si klinický stav ženy vyžaduje liečbu pegaspargázou.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pegaspargáza vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na jej farmakologické vlastnosti sa riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá nedá vylúčiť. Ako bezpečnostné opatrenie sa má dojčenie počas liečby Oncasparom ukončiť a v dojčení sa môže pokračovať až po ukončení liečby Oncasparom.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce účinok pegaspargázy na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Oncaspar má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené u pacientov liečených Oncasparom spolu s inými liekmi na chemoterapiu: ospalosť, zmätenosť, závrat, synkopa, záchvaty.

Pacientom sa má odporučiť, aby počas liečby Oncasparom neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak u nich dôjde k týmto alebo iným nežiaducim reakciám, ktoré môžu zhoršiť ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti sú získané z údajov zo štúdií a skúseností pacientov s ALL po uvedení Oncasparu na trh. Bezpečnostný profil je založený na randomizovaných, kontrolovaných, perspektívnych, otvorených multicentrických štúdiách podávania Oncasparu v dávke 2 500 U/m² podávanej intravenózne ako porovnávacej liečby (štúdie DFCI 11-001 a AALL07P4). Pri určovaní bezpečnostného profilu sa taktiež brali do úvahy aj štúdie Oncasparu pri intramuskulárnom spôsobe podania (štúdie CCG-1962 a CCG-1991) (pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe Oncasparom (pozorované najmenej v dvoch štúdiách s frekvenciou > 10 %) zahŕňali: zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, hypertriglyceridémiu, hyperglykémiu a febrilnú neutropéniu.

Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe Oncasparom (stupeň 3 alebo 4) pozorované pri štúdiách DFCI 11-001 a AALL07P4 s frekvenciou > 5 % zahŕňali: zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi, febrilnú neutropéniu, hyperglykémiu, zvýšenú lipázu a pankreatitídu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v tabuľke 1. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe Oncasparom

Štandardná trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia
Infekcia a infestácia	Časté: Infekcia, sepsa
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté: Febrilná neutropénia Časté: Anémia, koagulopatia Neznáme: Zlyhanie kostnej drene
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté: Precitlivenosť, žihľavka, anafylaktická reakcia Neznáme: Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté: Znížená chuť do jedla, hyperglykémia Časté: Hyperlipidémia, hypercholesterolémia Neznáme: Diabetická ketoacidóza, hypoglykémia
Psychické poruchy	Neznáme: Stav zmätenosti
Poruchy nervového systému	Časté: Záchvaty, periférna motorická neuropatia, synkopa Zriedkavé: Syndróm posteriornej reverzibilnej leukoencefalopatie Neznáme: Ospalosť, tras*
Poruchy ciev	Veľmi časté: Embolizmus** Časté: Trombóza*** Neznáme: Cerebrovaskulárna príhoda, hemorágia, nadmerná sagitálna sinusová trombóza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: Hypoxia

Štandardná trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: Pankreatitída, hnačka, bolesť brucha, nevoľnosť Časté: Vracanie, stomatitída, vodnatieľka Zriedkavé: Nekrotizujúca pankreatída, hemoragická pankreatída Neznáme: Pankreatická pseudocysta, parotitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: Hepatotoxicita, stukovatenie pečene Zriedkavé: Nekróza pečene, žltáčka, cholestáza, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté: Vyrážka Neznáme: Toxická epidermálna nekrolýza*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: Bolesť v končatinách
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme: Akútne zlyhanie obličiek*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme: Pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté: Zníženie telesnej hmotnosti, hypoalbuminémia, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartámaminotransferáza, hypertriacylglycerolémia, znížená hladina fibrinogénu v krvi, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, predĺžený aktivovaný parciálny trombolpastínový čas, zvýšená hladina bilirubínu v krvi Časté: Predĺžený protrombínový čas, zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer, hypokaliémia, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, hypofibrinogénia, zvýšenie gama glutamyltransferázy Neznáme: Zvýšená krvná močovina, protilátky proti pegaspargáze, znížený počet neutrofilov, znížený počet krvných doštičiek, hyperamonémia

*Nežiaduce účinky pozorované u iných asparagináz v skupine

**Prípady pľúcnej embólie, venózne trombózy, venózne trombózy v končatinách a povrchovej tromboflebitídy boli pozorované v štúdiu DFCI 11-001

***Legenda: trombóza CNS

Opis vybraných nežiaducich reakcií

V súvislosti s liečbou asparaginázou sa zaznamenali nasledovné nežiaduce reakcie. Hoci tieto reakcie nie sú špecificky spojené s pegaspargázou, môžu sa prejaviť pri užívaní Oncasparu:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Oncaspar môže spôsobiť miernu až stredne závažnú myelosupresiu a môžu byť postihnuté všetky tri línie krviniek.

Približne polovica všetkých závažných krvácaní a trombóz ovplyvňuje mozgové cievy a môže viesť napr. k mozgovej príhode, záchvatu, bolesti hlavy alebo strate vedomia.

Poruchy nervového systému

Oncaspar môže spôsobiť dysfunkcie centrálného nervového systému, ktoré sa prejavujú ako kŕče a menej často ako stav zmätenosti a somnolencia (mierne narušené vedomie).

V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bol opísaný mierny tras prstov.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Približne u polovice pacientov sa vyskytli mierne až stredne závažné gastrointestinálne reakcie, ako napr. strata chuti do jedla, nevoľnosť, vracanie, žalúdočné kŕče, hnačka a úbytok telesnej hmotnosti. Často sa vyskytuje akútna pankreatitída. Boli zaznamenané ojedinelé prípady tvorby pseudocýst (až do štyroch mesiacov po poslednej liečbe).

V zriedkavých prípadoch sa vyskytuje hemoragická alebo nekrotizujúca pankreatitída. Pri liečbe L-asparaginázou bol popísaný jeden prípad pankreatitídy so súčasnou akútnou parotitídou. V ojedinelých prípadoch bola hlásená hemoragická alebo nekrotizujúca pankreatitída vedúca k úmrtiu. Počas a aj po ukončení liečby Oncasparom sa môže zvýšiť hladina amylázy v sére.

Poruchy obličiek a močových ciest

Počas liečebných režimov obsahujúcich L-asparaginázu sa môže vo vzácnych prípadoch vyvinúť akútne zlyhanie obličiek.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Na koži sa môžu prejavovať alergické reakcie. V súvislosti s L-asparaginázou bol popísaný jeden prípad toxikkej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm).

Poruchy endokrinného systému

Často sa pozorujú zmeny endokrinnnej funkcie pankreasu, ktoré sa prejavujú prevažne vo forme abnormálneho metabolizmu glukózy. Boli popísané prípady diabetickej ketoacidózy aj hyperosmolárnej hyperglykémie, ktoré spravidla reagujú na podanie inzulínu.

Poruchy metabolizmu a výživy

Pozorovala sa zmena hladiny tukov v sére a veľmi často dochádza k zmenám hodnôt tukov v sére, vo väčšine prípadov bez klinických príznakov. Pravidelne sa vyskytuje zvýšenie hladiny močoviny v sére nezávislé od dávky, ktoré je takmer vždy prejavom prerénálnej metabolickej nerovnováhy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Po podaní injekcie sa môže vyskytnúť zvýšená teplota, ktorá zvyčajne spontánne ustúpi.

Poruchy imunitného systému

Zistili sa špecifické protilátky proti pegaspargáze, ktoré boli menej často spojené s reakciami z precitlivenosti. Boli zaznamenané aj neutralizujúce protilátky znižujúce klinickú účinnosť.

Počas liečby Oncasparom sa môžu vyskytnúť reakcie precitlivenosti vrátane života ohrozujúcej anafylaxie, angioedému, opuchu pier, opuchu oka, erytému, zníženia tlaku krvi, bronchospazmu, dyspnoe, svrbenia a vyrážky (pozri časti 4.3 a 4.4).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté sú zmeny pečeňových ukazovateľov. Často sa tiež pozoruje zvýšenie transamináz a bilirubínu v sére, nezávislé od dávky.

Veľmi často sa pozoruje steatóza pečene. V zriedkavých prípadoch bola hlásená cholestáza, ikterus, nekróza pečeňových buniek a zlyhanie pečene s letálnym koncom.

Porucha syntézy proteínov môže viesť k poklesu hladiny proteínov v sére. U väčšiny pacientov dochádza počas liečby k poklesu sérového albumínu nezávislého od dávky.

Typy nežiaducich reakcií Oncasparu sú podobné vedľajším účinkom, ktoré boli pozorované u natívnej nepegylovanej L-asparaginázy (napr. natívna *E. coli* asparagináza).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Boli hlásené prípady neúmyselného predávkovania Oncasparom. Po predávkovaní boli pozorované zvýšené pečeňové enzýmy, vyrážka a hyperbilirubinémia. Neexistuje žiadna špecifická farmakologická liečba predávkovania. V prípade predávkovania musia byť pacienti pozorne sledovaní pre prípad prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a primerane liečení symptomatickou a podpornou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX24

Mechanizmus účinku

Mechanizmom účinku L-asparaginázy je enzymatické štiepenie aminokyseliny L-asparagínu na kyselinu asparagovú a amoniak. Deplécia L-asparagínu v krvi vedie k inhibícii syntézy proteínov, syntézy DNA a syntézy RNA, najmä v leukemických blastoch, ktoré nie sú schopné syntetizovať L-asparagín a podliehajú apoptóze.

Naopak normálne bunky sú schopné syntetizovať L-asparagín a sú menej ovplyvnené jeho rýchlou depléciou počas liečby enzýmom L-asparaginázou. Pegylácia nemení enzymatické vlastnosti L-asparaginázy, ale ovplyvňuje farmakokinetiku a imunogenicitu enzýmu.

Farmakodynamické účinky

Antileukemický účinok L-asparaginázy súvisí s trvalou depléciou L-asparaginázy v krvi a cerebrospinálnej tekutine (CSF). Farmakodynamický (PD) účinok Oncasparu bol hodnotený po intramuskulárnom (štúdia CCG-1962) a intravenóznom (AALL07P4) podaní.

V štúdiu CCG-1962 bol farmakodynamický účinok Oncasparu hodnotený sériovými meraniami asparagínu v sére ($n = 57$) a CSF ($n = 50$) u novo diagnostikovaných pediatrických pacientov s ALL so štandardným rizikom, ktorí dostali tri intramuskulárne dávky Oncasparu ($2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2\ \text{BSA}$), jednu v každej liečebnej fáze, t.j. vo fáze indukcie a dve vo fázach oneskorenej intenzifikácie. Zníženie sérovej koncentrácie asparagínu bolo evidentné 4. deň po prvej indukčnej dávke a k zníženiu na zjavnú dolnú hodnotu (nadir) došlo v desiaty deň po podaní dávky. Sérové koncentrácie asparagínu vo výške približne $1\ \mu\text{m}$ pretrvávali približne 3 týždne. Koncentrácia asparagínu poklesla na $< 3\ \mu\text{m}$, keď bola aktivita asparaginázy $> 0,1\ \text{U}/\text{ml}$. Asparagín v cerebrospinálnej tekutine sa znížil z $2,3\ \mu\text{m}$ pred liečbou na $1,1\ \mu\text{m}$ v 7. deň a $0,6\ \mu\text{m}$ v 28. deň indukcie (pozri časť Klinická účinnosť a bezpečnosť).

Počas štúdie AALL07P4 sa skúmal farmakodynamický účinok Oncasparu u 47 hodnotiteľných jedincov s B-prekurzorovou ALL s vysokým rizikom, ktorým bol intravenózne podávaný Oncaspar v dávkach $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2\ \text{BSA}$ počas fázy indukcie a konsolidácie. Koncentrácie plazmového L-asparagínu dosiahli depléciu pod hranicou možnosti kvantifikácie do 24 hodín po indukcii a prvej konsolidačnej dávke Oncasparu a deplécia trvala približne dva týždne. Koncentrácie asparagínu v cerebrospinálnej tekutine sa znížili do 4 dní od indukčnej dávky, a zostali do značnej miery nedetekovateľné do 18. dňa po podaní dávky.

Na základe výsledkov týchto dvoch štúdií poskytuje Oncaspar v dávke $2\ 500\ \text{U}/\text{m}^2\ \text{BSA}$ podávaný intramuskulárne (CCG-1962) a intravenózne (AALL07P4) udržiavanie deplécie L-asparagínu po dobu približne dva týždne po podaní dávky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Oncasparu sa hodnotili na základe troch klinických štúdií, v ktorých bol injekčný/infúzny roztok Oncaspar použitý na liečbu prvej línie ALL: štúdie CCG-1962 u pacientov s ALL so štandardným rizikom, štúdie AALL07P4 u pacientov s ALL s vysokým rizikom a štúdie DFCI 11-001 u pacientov so štandardným a vysokým rizikom.

Účinnosť Oncasparu pri ALL u pacientov s relapsujúcim alebo refraktérnym ochorením a anamnézou predchádzajúcej alergickej reakcie na natívnu *E. coli* L-asparaginázu bola založená na skupine 94 pacientov zo šiestich otvorených štúdií [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 a ASP-001C/003C].

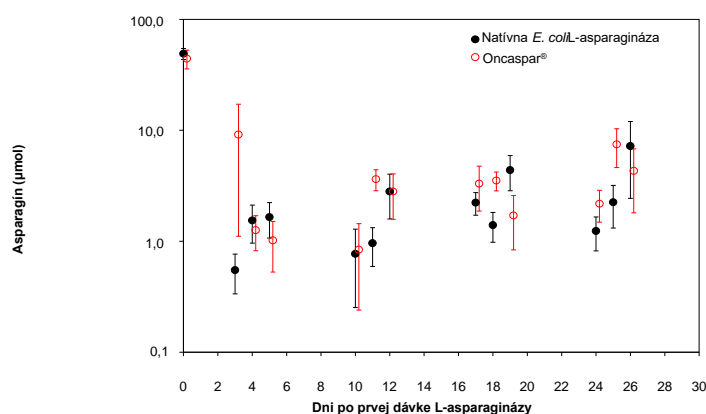
Prvá línia (pacienti s ALL bez precitlivosti na *E. coli* L-asparaginázu)

Bezpečnosť a účinnosť Oncasparu sa hodnotila v otvorenej, multicentrickej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií (štúdia CCG-1962). V tejto štúdií bolo 118 pediatrických pacientov vo veku 1 až 9 rokov s predtým neliečenou ALL so štandardným rizikom randomizovaných v pomere 1:1 do skupiny s Oncasparom alebo s natívnou *E. coli* L-asparaginázou ako súčasť kombinovanej terapie. Oncaspar bol podávaný intramuskulárne v dávke 2 500 jednotiek/m² BSA na 3. deň 4-týždňovej indukčnej fázy a na 3. deň každej z dvoch 8-týždňových fáz oneskorenej intenzifikácie (delayed intensification, DI). Natívna *E. coli* L-asparagináza bola podávaná intramuskulárne v dávke 6 000 jednotiek/m² BSA trikrát týždenne celkom v 9 dávkach počas indukčnej fázy a v celkom 6 dávkach počas každej fázy oneskorenej intenzifikácie.

Primárne určovanie účinnosti bolo založené na preukázaní podobnej deplécie asparagínu (rozsah a trvanie) v skupine s Oncasparom a v skupine s natívnou *E. coli* L-asparaginázou. Cieľom stanoveným v protokole bolo dosiahnutie deplécie asparagínu na sérovú koncentráciu ≤ 1 μmol . Percento pacientov s týmto stupňom deplécie bolo v 2 skupinách štúdie podobné počas všetkých 3 liečebných fáz v časových bodoch stanovených v protokole.

Vo všetkých fázach liečby sa sérové koncentrácie asparagínu znížili počas 4 dní od prvej dávky asparaginázy v liečebnej fáze a ostali nízke počas približne 3 týždňov v skupine s Oncasparom aj v skupine s natívnou *E. coli* L-asparaginázou. Na obrázku 1 sú znázornené sérové koncentrácie asparagínu počas indukčnej fázy. Schémy deplécie sérového asparagínu v 2 fázach oneskorenej intenzifikácie sú podobné ako schémy deplécie sérového asparagínu v indukčnej fáze.

Obrázok 1: Priemerná koncentrácia (\pm štandardná chyba) sérového asparagínu počas indukčnej fázy štúdie CCG-1962



Poznámka: Oncaspar (2 500 jednotiek/m² BSA intramuskulárne) bol podávaný na 3. deň 4-týždňovej indukčnej fázy. Natívna *E. coli* L-asparagináza (6 000 jednotiek/m² BSA intramuskulárne) bola podávaná 3-krát týždenne v 9 dávkach počas indukcie.

Koncentrácie asparagínu v cerebrospinálnej tekutine boli stanovené u 50 pacientov počas indukčnej fázy. Asparagín v cerebrospinálnej tekutine sa znížil z priemernej koncentrácie pred liečbou 3,1 μmol na 1,7 μmol na 4. \pm 1 deň a 1,5 μmol na 25. \pm 1 deň po podaní Oncasparu. Tieto zistenia boli podobné tým, ktoré boli pozorované v liečebnej skupine s natívnou *E. coli* L-asparaginázou.

V tabuľke 2 je uvedená miera prežitia bez udalosti (Event-Free Survival, EFS) v skupine s Oncasparom a v skupine s natívnou *E. coli* L-asparaginázou. Štúdia CCG-1962 nebola navrhnutá na hodnotenie rozdielov v miere EFS.

Tabuľka 2: Miera prežitia bez udalosti v 3., 5. a 7. roku (štúdia CCG-1962)

	Oncaspar	Natívna <i>E. coli</i> L-asparagináza
Miera EFS v 3. roku % (95 % CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Miera EFS v 5. roku % (95 % CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Miera EFS v 7. roku % (95 % CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v štúdiu CCG-1962 boli infekcie vrátane dvoch infekcií ohrozujúcich život (1 pacient v každej skupine). Výskyt a typ nežiaducich reakcií 3. a 4. stupňa boli vo všeobecnosti medzi týmito dvoma liečebnými skupinami podobné. Dvaja pacienti v skupine s Oncasparom mali alergické reakcie počas oneskorenej intenzifikácie (DI) DI #1 (alergická reakcia 1. stupňa a žihľavka 3. stupňa).

Pilotná štúdia (štúdia AALL07P4) sa uskutočnila u novo diagnostikovaných pacientov vo veku od 1 do < 31 rokov s B-prekurzorovou ALL s vysokým rizikom. Išlo o otvorenú, kontrolovanú, randomizovanú štúdiu porovnávajúcu Oncaspar so skúšaným liekom s obsahom pegylovanej asparaginázy ako súčasťou chemoterapie viacerými látkami v liečbe ALL prvej línie. Kritériá leukocytov (White blood cell, WBC) boli: a) Vek 1 - 10 rokov: Leukocyty $\geq 50\,000/\mu\text{l}$; b) vek 10 - 30 rokov: Akýkoľvek počet leukocytov; c) predchádzajúca liečba steroidmi: Akýkoľvek počet leukocytov. Pacientom nebola povolená predchádzajúca cytotoxická chemoterapia s výnimkou steroidov a intratekálne podávaného cytarabínu. Do tejto štúdie bolo celkovo zaradených 166 pacientov; 54 pacientov bolo randomizovaných na liečbu $2\,500\text{ U/m}^2$ BSA Oncasparu a 111 pacientov bolo randomizovaných na skúšaný pegylovaný liek s obsahom asparaginázy. Oncaspar sa podával intravenózne v dávke $2\,500$ jednotiek/ m^2 BSA počas fázy indukcie, konsolidácie, oneskorenej intenzifikácie a dočasnej udržiavacej fázy pacientom s ALL s vysokým rizikom, liečeným rozšírenou Berlin-Frankfurt-Münster terapiou. Percento pacientov v skupine s Oncasparom s nízkou merateľnou hodnotou minimálnej reziduálnej choroby (MRD) s negatívnym stavom (< 0,1 % buniek leukémie v kostnej dreni) v 29. deň indukcie bolo 80 % (40/50). V 4. roku bola v liečebnej skupine s Oncasparom miera EFS 81,8 % [95 % CI 62,9 – 91,7 %] a miera celkového prežitia (overall survival, OS) 90,4 % [95 % CI 78,5 – 95,9 %]. Celkovo v skupine liečenej Oncasparom bola frekvencia precitlivenosti všetkých stupňov 5,8 %, anafylaktických reakcií 19,2 % a pankreatitídy 7,7 %. Frekvencia febrilnej neutropénie 3. alebo vyššieho stupňa bola 15,4 %.

Štúdia DFCI 11-001 vykonávaná onkologickým ústavom Dana-Farber (DFCI) je prebiehajúca, aktívne kontrolovaná, randomizovaná multicentrická štúdia porovnávajúca skúšaný intravenózný liek s obsahom pegylovanej asparaginázy s Oncasparom u detí a dospelých vo veku 1 až < 22 rokov s novo diagnostikovanou ALL liečených podľa režimu konzorcia DFCI ALL. Celkovo bolo randomizovaných 239 pacientov, z ktorých 237 (146 mužov a 91 žien) bolo liečených skúšaným liekom, a z ktorých bolo 119 pacientov (115 s diagnózou ALL) liečených Oncasparom v dávke $2\,500\text{ U/m}^2$. Liečba bola podaná počas indukcie (7. deň) a potom každé 2 týždne po dobu 30 týždňov po indukčnej terapii. Randomizácia pacientov bola rozvrstvená na základe rizikovej skupiny (štandardné/vysoké/veľmi vysoké riziko) vrátane ALL z prekurzorov B buniek ako aj T buniek. Percento pacientov v skupine s Oncasparom s nízkou merateľnou hodnotou minimálnej reziduálnej choroby (MRD) na konci fázy indukcie (< 0,001 detekovateľnej choroby) v 32. deň bolo 87,9 % (80/91). Miera EFS v 1. roku bola 98,0 [95 % CI 92,3; 99,5]; celkové prežívanie (Overall Survival, OS) v 1. roku tejto štúdie bolo 100 [95 % CI 100, 100].

Pacienti s ALL s precitlivosťou na natívnu *E. coli* L-asparaginázu

Šesť otvorených štúdií hodnotilo Oncaspar u relapsujúcich/refraktérnych hematologických ochorení. V týchto štúdiách užívalo Oncaspar celkovo 94 pacientov s diagnózou ALL a anamnézou predchádzajúcej alergickej reakcie na natívnu *E. coli* L-asparaginázu. Jednému pacientovi boli intravenózne podávané dávky 250 a 500 jednotiek/ m^2 BSA Oncasparu. Ostatní pacienti boli liečení dávkami 2 000 alebo 2 500 U/m^2 BSA podávanými intramuskulárne alebo intravenózne.

Pacienti dostávali Oncaspar ako monoterapiu alebo v kombinácii s chemoterapiou viacerými látkami. Celkovo v 5 štúdiách analyzovaných na základe výsledkov u 65 pacientov s ALL užívajúcich Oncaspar a s použitím najvyššej terapeutickej odpovede počas celej štúdie bola pozorovaná úplná remisia u 30 pacientov (46 %), čiastočná remisia u 7 pacientov (11 %) a hematologické zlepšenie u 1 pacienta (2 %). V druhej štúdii s 29 precitlivenými pacientmi s ALL užívajúcimi Oncaspar bola u 11 pacientov hodnotená reakcia počas indukcie. Traja z týchto pacientov (27 %) dosiahli úplnú remisiu, 1 pacient (9 %) mal čiastočnú remisiu, 1 pacient (9 %) mal hematologické zlepšenie a u 2 pacientov (18 %) bola zaznamenaná terapeutická účinnosť. Terapeutická účinnosť bola definovaná ako klinické zlepšenie, ktoré nespĺňalo kritériá pre ostatné priaznivé výsledky. Počas udržiavacej fázy sa hodnotilo 19 pacientov, z ktorých 17 (89 %) dosiahlo úplnú remisiu a 1 pacient (5 %) terapeutickú účinnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti Oncasparu boli založené na aktivite asparaginázy meranej enzymatickým stanovením po intramuskulárnom (CCG-1962) a intravenóznom (AALL07P4, DFCI 11-001) podaní.

Počas štúdie CCG-1962 dosiahla priemerná aktivita asparaginázy maximálnu hodnotu 1 U/ml v 5. deň po injekcii. Priemerný polčas po absorpcii z miesta vpichu bol 1,7 dňa a polčas eliminácie bol 5,5 dňa. Distribučný objem za deň bol odhadnutý na 1,86 l/m² v ustálenom stave a 0,169 l/m² pri klírense.

Počas štúdie AALL07P4 boli farmakokinetické parametre po jednej dávke 2 500 U/m² počas fázy indukcie vypočítané za využitia nekompartmentovej analýzy farmakokinetiky z postupných plazmatických vzoriek a sú uvedené v tabuľke 3 (pozri časť 5.1). C_{max} a AUC Oncasparu boli všeobecne nižšie u mužov, jedincov s väčším BMI a u jedincov > 10 rokov. Počas fázy indukcie sa po podaní jednej dávky Oncasparu vo výške 2 500 U/m² udržala u 95,3 % jedincov asparaginázová aktivita na hodnote ≥ 0,1 U/ml po dobu do 18 dní po podaní dávky.

Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre po jednej intravenózne dávke Oncasparu vo výške 2 500 U/m² BSA počas fázy indukcie (N=47; štúdia AALL07P4)

Farmakokinetické parametre	Aritmetický priemer (SD)
C _{max} (mU/ml)*	1 638 (459,1)
T _{max} (hod)*	1,25 (1,08; 5,33)†
AUC _{0-t} (mU·deň/ml)*	14 810 (3 555)
AUC _{0-∞} (mU·deň/ml)‡	16 570 (4 810)
t _{1/2} (deň)‡	5,33 (2,33)
CL (l/deň)‡	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l)‡	1,95 (1,13)

* N=47 hodnotiteľných jedincov.

† Medián (10., 90. percentil).

‡ N=46 hodnotiteľných jedincov.

V rámci štúdie DFCI 11-001 sa počas fázy indukcie a každé dva týždne počas postindukcie vykonávalo hodnotenie aktivity asparaginázy po jednej dávke Oncasparu vo výške 2 500 U/m² BSA (pozri časť 5.1). Počas fázy indukcie sa u 93,5 % jedincov udržala asparaginázová aktivita v plazme na hodnote ≥ 0,1 U/ml po dobu do 18 dní po podaní dávky. Počas postindukčnej fázy sa u 100 % jedincov udržal nadir aktivity asparaginázy (dolná hodnota) nad hodnotou 0,4 U/ml od 7. týždňa až do 25. týždňa. Tieto výsledky naznačujú, že keď sa Oncaspar podáva každé dva týždne v jednorazových alebo opakovaných dávkach vo výške 2 500 U/m² BSA, počas celého dávkovacieho intervalu (t.j. dva týždne) sa udržiava klinicky relevantná aktivita asparaginázy.

Pacientom s novo diagnostikovanou ALL bola podaná jediná intramuskulárna injekcia Oncasparu (2 500 U/m² BSA) alebo natívnej asparaginázy z baktérií *E. coli* (25 000 U/m² BSA) alebo *Erwinia* (25 000 U/m² BSA). Eliminačný polčas Oncasparu v plazme bol štatisticky významne dlhší (5,7 dňa) ako eliminačné polčasy v plazme natívnych asparagináz z baktérií *E. coli* (1,3 dňa) a *Erwinia* (0,65 dňa). Okamžitá bunková smrť leukemických buniek *in vivo* meraná pomocou fluorescencie rodaminu bola u všetkých troch prípravkov s L-asparaginázou rovnaká.

Pacienti s ALL s niekoľkými relapsami boli liečení buď Oncasparom, alebo natívnou asparaginázou z baktérie *E. coli* v rámci indukčnej terapie. Oncaspar sa podával intramuskulárne v dávke 2 500 U/m² BSAv 1. a 15. deň indukcie. Priemerný polčas Oncasparu v plazme bol 8 dní u pacientov bez precitlivenosti (AUC 10,35 U/ml/deň) a 2,7 dňa u precitlivených pacientov (AUC 3,52 U/ml/deň).

Osobitné populácie

Kontrolované štúdie neboli určené na formálne hodnotenie farmakokinetiky Oncasparu v rámci osobitných populácií. Pri farmakokinetickom hodnotení populácie užívajúcej Oncaspar sa na základe údajov získaných zo štúdií AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) a CCG-1962 (IM) zistilo, že klírens (lineárny a nasýtený) sa vzhľadom na plochu telesného povrchu zvýšil približne proporcionálne a distribučný objem sa vzhľadom na plochu telesného povrchu zvýšil o niečo viac. V tejto analýze neboli medzi mužmi a ženami identifikované žiadne štatisticky významné rozdiely vo farmakokinetických charakteristikách.

Vplyv poškodenia obličiek a pečene na farmakokinetiku Oncasparu nebol hodnotený. Vzhľadom k tomu, že pegaspargáza je proteín s vysokou molekulovou hmotnosťou, nevylučuje sa obličkami a u pacientov s poškodením obličiek sa nepredpokladá žiadna zmena farmakokinetiky Oncasparu.

Keďže proteolytické enzýmy zodpovedné za metabolizmus Oncasparu sú rozmiestnené všade v tkanivách, presná úloha pečene nie je známa; predpokladá sa však, že akýkoľvek pokles funkcie pečene nebude pri používaní Oncasparu predstavovať klinicky významné problémy.

K dispozícii nie sú žiadne údaje u starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neklinická porovnateľnosť farmakokinetiky/farmakodynamiky medzi dvoma farmaceutickými formami Oncasparu (injekčný/infúzny roztok a prášok na injekčný roztok) bola preukázaná u psov po jednej a opakovaných dávkach (500 U/kg) intravenóznou cestou. Nižšie uvedené štúdie sa vykonali s injekčným/infúznym roztokom.

Akútna toxicita

Len veľmi vysoké dávky pegaspargázy podané myšiam intraperitoneálne ako jedna dávka (25 000 – 100 000 U/kg telesnej hmotnosti) spôsobili úmrtie 14 % všetkých liečených myší. Pri rovnakej dávke bola pozorovaná mierna hepatotoxicita. Nežiaduce reakcie zahŕňali úbytok telesnej hmotnosti, piloerekciiu a zníženie aktivity. Znížená hmotnosť sleziny môže byť známkou potenciálnych imunosupresívnych účinkov liečby.

Pegaspargáza bola dobre znášaná potkanmi a psami, keď bola podávaná intravenózne v jednej dávke až 500 U/kg telesnej hmotnosti.

Toxicita po opakovanom podávaní

4-týždňová štúdia s pegaspargázou u potkanov liečených dávkami 400 U/kg/deň podávanými intraperitoneálne viedla k poklesu príjmu potravy a úbytku telesnej hmotnosti v porovnaní s kontrolnou skupinou.

3-mesačná štúdia s pegaspargázou u myší pri dávkach do 500 U/kg podávaných intraperitoneálne alebo intramuskulárne viedla k miernym hepatocelulárnym zmenám len u najvyššej intraperitoneálnej dávky.

U psov liečených pegaspargázou v dávke 1 200 U/kg týždenne po dobu 2 týždňov bolo pozorované dočasné pozastavenie nárastu telesnej hmotnosti a dočasné zníženie celkového počtu leukocytov. U jedného zo štyroch psov sa tiež vyskytla zvýšená aktivita glutamát-pyruváttransaminázy v sére.

Imunogenicita

V 12-týždenej štúdiu u myši, ktorým bola pegaspargáza podávaná týždenne v dávke 10,5 U/myš intramuskulárne alebo intraperitoneálne nebola detekovaná žiadna imunogénna reakcia.

Reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie reprodukčnej toxicity s pegaspargázou.

Štúdie embryotoxicity s L-asparaginázou preukázali teratogénny potenciál u potkanov liečených od 6. do 15. dňa gestácie, pričom hodnota bez pozorovaných účinkov (No Observed Effect Level, NOEL) pre teratogénne účinky bola 300 U/kg intravenózne. U králikov boli výsledkom dávok 50 až 100 U/kg podaných intravenózne na 8. a 9. deň gestácie životoschopné plody s vrodenými malformáciami: hodnota NOEL nebola stanovená. Pri dávkach v terapeutickom rozsahu boli pozorované mnohopočetné malformácie a embryoletálne účinky. Skúmanie účinku na fertilitu, perinatálny a postnatálny vývoj nebolo vykonané.

Karcinogenita, mutagenita, fertilita

Dlhodobý výskum karcinogenity alebo štúdie účinku na fertilitu zvierat neboli s pegaspargázou vykonané.

Pegaspargáza nebola mutagénna v Amesovom teste používajúcom kmene *Salmonella typhimurium*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

heptahydrát fosforečnanu disodného
monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného
chlorid sodný
sacharóza
hydroxid sodný (na úpravu pH)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka
3 roky.

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote nižšej ako 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska platí, že ak metóda rekonštitúcie nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, produkt sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za časy a podmienky skladovania počas používania zodpovedá používateľ.

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 2° C – 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska platí, že produkt sa má použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za časy a podmienky skladovania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nepôjde o obdobie dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2° C – 8 °C, za predpokladu, že rekonštitúcia/riedenie sa nevykonali v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Podmienky uchovávania rekonštituovaného a zriedeného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka z flintového skla typu I s chlórbutylovou elastomérovou zátkou s 20 mm hliníkovým vyklápacím uzáverom s obsahom 3 750 U pegaspargázy.

Veľkosť balenia po 1 ks.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže spôsobiť podráždenie pri kontakte. Preto sa s práškom musí zaobchádzať a podávať ho mimoriadne opatrne. Musí sa zabrániť inhalácii pary a kontaktu s kožou a so sliznicami, najmä s očami. Ak sa liek dostane do kontaktu s očami, pokožkou alebo sliznicou, okamžite vyplachujte veľkým množstvom vody po dobu najmenej 15 minút.

Oncaspar je po rekonštitúcii určený na intravenózne alebo intramuskulárne podanie. Prášok musí byť pred podaním rekonštituovaný s 5,2 ml vody na injekciu (pozri časť 4.2).

Návod na použitie

1. Personál má byť zaškolený na zaobchádzanie s liekom a jeho premiestňovanie (gravidné pracovníčky nemajú pracovať s týmto liekom).
2. Musí sa použiť aseptická technika.
3. Majú sa dodržiavať postupy správneho zaobchádzania s antineoplastikami.
4. Pri manipulácii s Oncasparom sa odporúča použitie jednorazových rukavíc a ochranného odevu.
5. Všetky pomôcky na podávanie alebo čistenie vrátane rukavíc sa majú umiestniť do vriec s vysoko rizikovým odpadom na spálenie pri vysokej teplote.

Rekonštitúcia

1. Do liekovky sa pomocou striekačky a ihly veľkosti 21 vstreknú 5,2 ml vody na injekciu.
2. Liekovkou treba jemne víriť, kým sa prášok nerekonštituuje.
3. Roztok má byť po rekonštitúcii číry, bezfarebný a nemá obsahovať žiadne viditeľné cudzie telesá. Rekonštituovaný roztok nepoužívajte, ak je zakalený alebo sa v ňom vytvorila zrazenina. Nepretrepávajte.
4. Roztok sa má použiť do 24 hodín po rekonštitúcii, ak sa skladuje pri teplote do 25 °C.

Podávanie

1. Parenterálne lieky sa majú pred podaním skontrolovať, či neobsahujú nejaké častice. Použiť sa má len číry, bezfarebný roztok, ktorý neobsahuje viditeľné cudzie telesá.
2. Liek sa má podávať intravenózne alebo intramuskulárne. Roztok sa má podávať pomaly. V prípade intramuskulárnej injekcie by objem nemal prekročiť 2 ml u detí a dospievajúcich a 3 ml u dospelých.
Na intravenózne podanie sa má rekonštituovaný roztok zriediť v 100 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo v 5 % roztoku glukózy. Zriedený roztok sa môže podávať počas 1 alebo 2 hodín spolu s už tečúcou infúziou chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml alebo 5 % roztoku glukózy. Počas podávania Oncasparu nepodávajú cez tú istú intravenóznú infúziu iné lieky (pozri časť 4.2). Roztok sa má po zriedení okamžite použiť. Ak okamžité použitie nie je možné, zriedený roztok sa môže skladovať pri teplote 2° C – 8 °C najviac 48 hodín (pozri časť 6.3).

Likvidácia

Oncaspar je určený na jedno použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1070/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. januára 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.