

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Oncaspar®, 750 j./mL, prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 3750 jedinica (j.)** pegaspargaze*.

Nakon rekonstituisanja, 1 mL rastvora sadrži 750 jedinica pegaspargaze (750 j./mL).

* Aktivna supstanca je kovalentni konjugat L-asparaginaze dobijene iz bakterije *Escherichia coli* sa monometoksipolietilen glikolom

**Jedna jedinica definisana je kao količina enzima potrebna za oslobađanje 1 mikromol amonijaka po minuti pri pH 7,3 i 37 ° C

Jačinu ovog leka ne treba upoređivati s nekim od drugih pegilovanih ili nepegilovanih proteina iste terapijske grupe. Za dodatne informacije, videti odeljak 5.1.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak: Beo do skoro beo kolač.

Rekonstituisan rastvor: bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Oncaspar je indikovao kao komponenta kombinovane antineoplastične terapije akutne limfoblastne leukemije (ALL) kod pedijatrijskih pacijenata od rođenja do 18 godina starosti kao i kod odraslih pacijenata.

4.2 Doziranje i način primene

Lek Oncaspar treba da propisuju i primenjuju lekari i/ili zdravstveni radnici sa iskustvom u primeni antineoplastičnih lekova. Neophodno je lek primenjivati isključivo u bolničkom okruženju u kojem je dostupna odgovarajuća oprema za reanimaciju. Potrebno je pacijente pomno pratiti tokom čitavog perioda primene leka kako bi se uočila pojava bilo koje neželjene reakcije (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Lek Oncaspar se obično primenjuje kao komponenta kombinovanih hemioterapijskih protokola sa drugim antineoplastičnim lekovima (videti takođe odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija i odrasli starosti ≤ 21 godine

Preporučena doza kod pacijenata sa površinom tela (engl. *body surface area* – BSA) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ starosti 21 godinu i manje je 2500 j. pegaspargaze (što odgovara 3,3 mL leka Oncaspar)/ m^2 površine tela na svakih 14 dana.

Deca sa površinom tela < 0,6 m² treba da primaju 82,5 j. pegaspargaze (što odgovara 0,1 mL leka Oncaspar)/kg telesne mase na svakih 14 dana.

Odrasli stariji od 21 godine

Osim ako nije drugačije propisano, preporučeno doziranje kod odraslih starijih od 21 godine je 2000 j. pegaspargaze (što odgovara 2,67 mL leka Oncaspar)/m² površine tela na svakih 14 dana.

Lečenje se može pratiti na osnovu najmanjih vrednosti aktivnosti asparaginaze u serumu izmerene pre sledeće primene pegaspargaze. Ako vrednosti aktivnosti asparaginaze ne dostignu ciljnu vrednost, može se razmotriti prebacivanje na drugi lek asparaginaze (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da je pegaspargaza protein visoke molekularne mase, ne izlučuje se putem bubrega, pa nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Stariji pacijenti

Dostupni su ograničeni podaci za pacijente starije od 65 godina.

Način primene

Lek Oncaspar se može primenjivati putem intramuskularne (i.m.) injekcije ili intravenske (i.v.) infuzije.

Za primenu manjih zapremina poželjan je intramuskularni način primene. Kada se lek Oncaspar primenjuje intramuskularnom injekcijom, zapremina koja se injektuje na jedno mesto ne sme da bude veća od 2 mL kod dece i adolescenata, odnosno 3 mL kod odraslih osoba. Ako se primenjuje veća zapremina, dozu treba podeliti i injektovati na nekoliko mesta.

Intravenska infuzija leka Oncaspar obično se primenjuje tokom perioda od 1 do 2 sata u 100 mL rastvora za injekciju natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9%) ili u 5%-om rastvoru glukoze.

Razblaženi rastvor se može primeniti zajedno sa već uključenom infuzijom natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL ili 5%-im rastvorom glukoze. Tokom primene leka Oncaspar nemojte primenjivati infuzije drugih lekova kroz istu intravensku liniju.

Za uputstvo o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre (bilirubin > 3 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti [GGN]; transaminaze >10 puta veće od GGN).
- Anamneza teške tromboze kod prethodne terapije L-asparaginazom.
- Anamneza pankreatitisa, uključujući pankreatitis povezan sa prethodnom terapijom L-asparaginazom (videti odeljak 4.4).
- Anamneza teških hemoragijskih događaja kod prethodne terapije L-asparaginazom (videti odeljak 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka potrebno je jasno zabeležiti.

Antitela na asparaginu

Prisustvo antitela na asparaginu može biti povezano sa malim vrednostima aktivnosti asparaginaze usled potencijalne neutralizirajuće aktivnosti ovih antitela. U takvim situacijama treba razmotriti prebacivanje na druge lekove asparaginaze.

Može se sprovesti merenje vrednosti aktivnosti asparaginaze u serumu ili plazmi kako bi se isključilo ubrzano smanjenje aktivnosti asparaginaze.

Preosetljivost

Reakcije preosetljivosti na pegaspargazu, uključujući anafilaksu opasnu po život, mogu se javiti tokom terapije, uključujući i pacijente sa poznatom preosetljivošću na formulacije L-asparaginaze dobijene iz *E. coli*. Ostale reakcije preosetljivosti mogu uključivati angioedem, oticanje usana, oticanje oka, eritem, snižavanje krvnog pritiska, bronhospazam, dispneju, pruritus i osip (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Pacijenta treba pratiti sat vremena nakon primene u sklopu rutinske mere opreza uz dostupnu opremu za reanimaciju i druga odgovarajuća sredstva za lečenje anafilakse (adrenalin, kiseonik, kortikosteroidi za intravensku primenu itd). Lek Oncaspar treba obustaviti kod pacijenata sa teškim reakcijama preosetljivosti (videti odeljke 4.3 i 4.8). U zavisnosti od težine simptoma, kao kontramera može biti indikovana primena antihistaminika, kortikosteroida i vazopresora.

Dejstva na pankreas

Kod pacijenata koji su primali lek Oncaspar prijavljeni su pankreatitis, uključujući hemoragični ili nekrotizirajući pankreatitis sa fatalnim ishodima (videti odeljak 4.8).

Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima pankreatitisa koji, ako se ne leči, može biti fatalan.

U slučaju sumnje na pankreatitis, treba obustaviti primenu leka Oncaspar; ako se pankreatitis potvrdi, ne treba ponovo uvoditi lek Oncaspar.

Vrednosti amilaze i/ili lipaze u serumu potrebno je redovno pratiti kako bi se identifikovali rani znaci zapaljenja pankreasa. Potrebno je pratiti koncentraciju glukoze u krvi, budući da prilikom istovremene primene leka Oncaspar i prednizona može doći do smanjene tolerancije glukoze.

Koagulopatija

Kod pacijenata koji primaju pegaspargazu mogu se javiti ozbiljni trombotski događaji, uključujući trombozu sagitalnog sinusa (videti odeljak 4.8). Lek Oncaspar treba obustaviti kod pacijenata sa ozbiljnim trombotičkim događajima.

Kod pacijenata koji primaju pegaspargazu može se javiti produženo protrombinsko vreme (PT), produženo parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT) i hipofibrinogenemija. Parametre koagulacije treba pratiti na početku lečenja i periodično tokom i nakon lečenja, naročito kada se drugi lekovi sa antikoagulantnim dejstvom (kao što su acetilsalicilna kiselina i nesteroidni antiinflamatorni lekovi) istovremeno primenjuju (videti odeljak 4.5) ili kada se primenjuje hemioterapijski režim koji istovremeno uključuje i primenu metotreksata, daunorubicina ili kortikosteroida. Kada postoji izrazito smanjenje fibrinogena ili nedostatak antitrombina III (ATIII) razmotriti primenu odgovarajuće supstitucione terapije.

Dejstva na jetru

Kombinovana terapija lekom Oncaspar i drugim hepatotoksičnim lekovima može dovesti do teške hepatotoksičnosti.

Neophodan je oprez kada se lek Oncaspar daje u kombinaciji sa hepatotoksičnim lekovima, naročito ako već postoji oštećenje funkcije jetre. Potrebno je pratiti pacijente kako bi se uočile promene u parametrima funkcije jetre.

Moguć je povećan rizik od hepatotoksičnosti kod pacijenata pozitivnih na Filadelfija hromozom, kod kojih se lečenje inhibitorima tirozin kinaze (npr. imatinib) kombinuje sa terapijom L-asparaginazom. Ovo treba uzeti u obzir kada se razmatra primena leka Oncaspar u ovim populacijama pacijenata.

Usled rizika za nastanak hiperbilirubinemije, preporučuje se praćenje koncentracije bilirubina na početku lečenja i pre svake doze leka.

Dejstva na centralni nervni sistem

Kombinovana terapija uz primenu leka Oncaspar može dovesti do toksičnosti po centralni nervni sistem. Prijavljeni su slučajevi encefalopatije (uključujući sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije) (videti odeljak 4.8).

Lek Oncaspar može uzrokovati znake i simptome centralnog nervnog sistema koji se manifestuju u vidu somnolencije, stanja konfuzije i konvulzija. Pacijente treba pomno pratiti kako bi se blagovremeno uočili ovi simptomi, naročito ako se lek Oncaspar primenjuje zajedno sa neurotoksičnim lekovima (kao što su vinkristin i metotreksat; videti odeljak 4.5).

Mijelosupresija

Pegaspargaza može izazvati mijelosupresiju, bilo direktno ili indirektno (menjanjem mijelosupresivnih dejstava drugih lekova kao što su metotreksat ili 6-merkaptopurin). Zbog toga primena leka Oncaspar može da poveća rizik za nastanak infekcija.

Smanjenje broja cirkulišućih limfoblasta često je prilično izraženo, a često se primeti i normalan ili premali broj leukocita u prvim danima nakon početka terapije. Ovo može biti povezano sa izrazitim povećanjem vrednosti mokraćne kiseline u serumu. Može se razviti nefropatija zbog mokraćne kiseline. U cilju praćenja terapijskog efekta, potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i koštanu srž pacijenta.

Hiperamonemija

Asparaginaza olakšava brzu konverziju asparagina i glutamina u asparaginsku i glutaminsku kiselinu, pri čemu je amonijak zajednički sporedni proizvod obe reakcije (videti odeljak 5.1). Iz tog razloga intravenska primena asparaginaze može dovesti do naglog porasta koncentracije amonijaka u serumu nakon primene.

Simptomi hiperamonemije su često prolazne prirode, a mogu uključivati: mučninu, povraćanje, glavobolju, vrtoglavicu i osip. U teškim slučajevima, može se razviti encefalopatija sa ili bez oštećenja funkcije jetre, naročito kod starijih odraslih osoba, koja može biti opasna po život ili fatalna. Ako postoje simptomi hiperamonemije, treba pažljivo pratiti koncentracije amonijaka.

Kontracepcija

Tokom lečenja lekom Oncaspar, kao i najmanje 6 meseci nakon prekida primene leka Oncaspar mora se koristiti efikasan metod kontracepcije, koji nije oralan. S obzirom na to da se ne može isključiti indirektna interakcija između oralnih kontraceptiva i pegaspargaze, upotreba oralne kontracepcije ne smatra se prihvatljivim metodom kontracepcije (videti odeljke 4.5 i 4.6).

Pomoćne supstance

Lek Oncaspar sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Smanjenje proteina u serumu uzrokovano pegaspargazom može povećati toksičnost drugih lekova koji se vezuju za proteine.

Pored toga, inhibiranjem sinteze proteina i deobe ćelija, pegaspargaza može ometati mehanizam dejstva drugih supstanci kojima je za ispoljavanje njihovog dejstva neophodna deoba ćelija, npr. metotreksat.

Metotreksat i citarabin mogu da interreaguju sa lekom Oncaspar na različite načine: njihova prethodna primena može sinergistički da poveća dejstvo pegaspargaze. Ako se ove supstance daju naknadno, dejstvo pegaspargaze se može antagonistički oslabiti.

Pegaspargaza može ometati metabolizam i klirens drugih lekova, na osnovu njenih efekata na sintezu proteina i funkciju jetre, kao i zbog kombinovane primene s drugim hemioterapijskim lekovima za koje je poznato da ulaze u interakciju sa CYP enzimima.

Primena leka Oncaspar može dovesti do fluktuacije faktora koagulacije. To može povećati sklonost krvarenju i/ili trombozi. Zbog toga je neophodan oprez kada se istovremeno uzimaju antikoagulansi kao što su kumarin, heparin, dipiridamol, acetilsalicilna kiselina ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi, ili kada se primenjuje istovremeni hemioterapijski režim koji uključuje primenu metotreksata, daunorubicina, kortikosteroide.

Kada se glukokortikoidi (npr. prednizon) i pegaspargaza daju istovremeno, mogu biti izraženije promene u parametrima koagulacije (npr. pad fibrinogena i deficijencija antitrombina III, ATIII).

Lečenje vinkristinom neposredno pre ili istovremeno s pegaspargazom može povećati toksičnost pegaspargaze. Primena leka Oncaspar pre vinkristina može povećati neurotoksičnost vinkristina. Zato vinkristin treba primeniti najmanje 12 sati pre primene leka Oncaspar radi smanjenja toksičnosti na najmanju moguću meru.

Ne može se isključiti indirektna interakcija između pegaspargaze i oralnih kontraceptiva zbog hepatotoksičnosti pegaspargaze koja može da smanji hepatski klirens oralnih kontraceptiva. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena leka Oncaspar i oralnih kontraceptiva. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste neki drugi metod kontracepcije umesto oralne kontracepcije (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Istovremena vakcinacija živim vakcinama može povećati rizik od nastanka teških infekcija što se može pripisati imunosupresivnoj aktivnosti pegaspargaze, prisustvu postojeće bolesti i kombinovanoj hemioterapiji (videti odeljak 4.4). Zbog toga se vakcinacija živim vakcinama ne sme vršiti pre nego što prođe 3 meseca nakon završetka kompletnog antileukemijskog lečenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Muškarci i žene treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja i još najmanje 6 meseci nakon obustavljanja primene leka Oncaspar. Budući da se ne može isključiti indirektna interakcija između oralnih kontraceptiva i pegaspargaze, oralni kontraceptivi se ne smatraju dovoljno bezbednim u takvoj kliničkoj situaciji. Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste metod kontracepcije koji nije oralna kontracepcija (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Podaci o upotrebi L-asparaginaze kod trudnica su ograničeni, a nema podataka o primeni leka Oncaspar kod trudnica. Nema podataka o studijama ispitivanja reprodukcije kod životinja sa primenom pegaspargaze, ali ispitivanja sa L-asparaginazom kod životinja su pokazala teratogenost (videti odeljak 5.3). Iz tog razloga kao i zbog njegovih farmakoloških svojstava, lek Oncaspar ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahteva lečenje pegaspargazom.

Dojenje

Nije poznato da li se pegaspargaza izlučuje u majčino mleko. Na osnovu farmakoloških svojstava leka, ne može se isključiti bilo koji rizik za novorođenčad/odojčad koje doje. Iz predostrožnosti, dojenje treba prekinuti u toku lečenja lekom Oncaspar ne treba ponovo započinjati sve dok se ne prekine lečenje lekom Oncaspar.

Plodnost

Nema podataka o sprovedenim studijama u kojima se ispituje dejstvo pegaspargaze na plodnost.

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Oncaspar ima značajan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod pacijenata lečenih lekom Oncaspar zajedno sa drugim hemioterapijskim lekovima prijavljene su sledeće neželjene reakcije: somnolencija, konfuzija, vrtoglavica, sinkopa, napad.

Pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilima niti da rukuju mašinama dok primaju lek Oncaspar, ukoliko budu imali ove ili druge neželjene reakcije koje mogu smanjiti njihovu sposobnost da upravljaju vozilima ili da rukuju mašinama (videti odeljak 4.4).

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjene reakcije opisane u ovom odeljku izvedene su na osnovu podataka iz studija i post-marketinškog praćenja sa lekom Oncaspar kod pacijenata sa ALL-om. Bezbednosni profil je zasnovan na randomizovanim, kontrolisanim, prospektivnim, otvorenim multicentričnim ispitivanjima primene leka Oncaspar u dozi od 2500 j./m² koja je primenjivana intravenski kao komparativna terapija (studije DFCI 11-001 i AALL07P4). Pored toga, ispitivanja sa lekom Oncaspar u kojima je korišćen intramuskularni put primene (studije CCG-1962 i CCG-1991) su takođe razmatrane prilikom utvrđivanja bezbednosnog profila (videti odeljak 5.1).

Najčešće neželjene reakcije sa primenom leka Oncaspar (zabeležene u najmanje 2 studije sa učestalošću > 10%) uključivale su: povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, hipertrigliceridemiju, hiperglikemiju i febrilnu neutropeniju.

Najčešće, teške neželjene reakcije sa lekom Oncaspar (gradusa 3 ili 4) zabeležene u studijama DFCI 11-001 i AALL07P4 sa učestalošću od > 5% uključivale su: povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, povećane vrednosti bilirubina u krvi, febrilnu neutropeniju, hiperglikemiju, povećane vrednosti lipaze i pankreatitis.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije i njihove učestalosti prikazane su u tabeli 1. Učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije prijavljene sa terapijom lekom Oncaspar

MedDRA klasifikacija prema sistemu organa	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Često: infekcije, sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često: febrilna neutropenija
	Često: anemija, koagulopatija
	Nepoznato: insuficijencija koštane srži
Poremećaji imunskog sistema	Veoma često: preosetljivost, urtikarija, anafilaktička reakcija
	Nepoznato: anafilaktički šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često: smanjen apetit, hiperglikemija
	Često: hiperlipidemija, hiperholesterolemija
	Nepoznato: dijabetesna ketoacidoza, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato: stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	Često: epileptični napadi, periferna motorna neuropatija, sinkopa
	Retko: sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
	Nepoznato: somnolenca, tremor*

Vaskularni poremećaji	Veoma često: embolija**
	Često: tromboza***
	Nepoznato: moždani udar, krvarenje, tromboza superiornog sagitalnog sinusa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često: hipoksija
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često: pankreatitis, dijareja, abdominalni bol, mučnina
	Često: povraćanje, stomatitis, ascites
	Retko: nekrotizirajući pankreatitis, hemoragični pankreatitis
	Nepoznato: pseudocista pankreasa, parotitis*
Hepatobilijarni poremećaji	Često: hepatotoksičnost, masna jetra
	Retko: nekroza jetre, žutica, holestaza, insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često: osip
	Nepoznato: toksična epidermalna nekroliza*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često: bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Nepoznato: akutna insuficijencija bubrega*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Nepoznato: pireksija
Ispitivanja	Veoma često: smanjenje telesne mase, hipoalbuminemija, povećane vrednosti alanin aminotransferaze, povećane vrednosti aspartat aminotransferaze, hipertrigliceridemija, smanjene vrednosti fibrinogena u krvi, povećane vrednosti lipaze, povećane vrednosti amilaza, produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme, povećane vrednosti bilirubina u krvi
	Često: produženo protrombinsko vreme, povećan internacionalni normalizovani odnos, hipokalijemija, povećan nivo holesterola u krvi, hipofibrinogenemija, povećane vrednosti gama-glutamil transferaza
	Nepoznato: povećane vrednosti uree u krvi, antitela na pegaspargazu, smanjen broj neutrofila, smanjen broj trombocita, hiperamonemija

*Neželjene reakcije zabeležene sa drugim asparaginazama u klasi

**Slučajevi plućne embolije, venske tromboze, tromboze vene u udovima i površinskog tromboflebitisa zabeleženi su u studiji DFCI 11-001

***Legenda: tromboza u CNS-u

Opis odabranih neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su u vezi sa terapijom asparaginazom. Iako nisu specifično povezane sa upotrebom pegaspargaze, one se mogu javiti prilikom upotrebe leka Oncaspar:

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Lek Oncaspar može da izazove blagu do umerenu mijelosupresiju i mogu biti zahvaćene sve tri linije krvnih ćelija.

Oko polovine svih ozbiljnih krvarenja i tromboza zahvata moždane krvne sudove i može dovesti do npr. moždanog udara, epileptičnog napada, glavobolje ili gubitka svesti.

Poremećaji nervnog sistema

Lek Oncaspar može da izazove disfunkcije centralnog nervnog sistema koje se manifestuju kao konvulzije, a povremeno kao stanje konfuzije i somnolencija (blago poremećena svest).

U retkim slučajevima, može se javiti sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS).

U veoma retkim slučajevima opisan je blag tremor prstiju.

Gastrointestinalni poremećaji

Otpriblike polovina pacijenata razvije blage do umerene gastrointestinalne reakcije poput gubitka apetita, mučnine, povraćanja, abdominalnih grčeva, proliva i gubitka telesne mase.

Često se može javiti akutni pankreatitis. Postoje izolovani izveštaji o stvaranju pseudocista (do četiri meseca nakon poslednje terapije).

Hemoragični ili nekrotizirajući pankreatitis se retko javljaju. Jedan slučaj pankreatitisa sa istovremenim akutnim parotitisom opisan je kod primene terapije L-asparaginazom. U pojedinačnim slučajevima, prijavljeni su hemoragični ili nekrotizirajući pankreatitis sa fatalnim ishodom.

Vrednosti amilaze u serumu se mogu povećati tokom i nakon završetka terapije lekom Oncaspar.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Akutna insuficijencija bubrega može da se razvije u retkim slučajevima tokom lečenja režimima koji sadrže L-asparaginazu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Alergijske reakcije se mogu manifestovati na koži. Opisan je jedan slučaj toksične epidermalne nekrolize ((engl. *Lyell's syndrome*) povezan sa L-asparaginazom.

Endokrini poremećaji

Promene u funkciji endokrinog dela pankreasa se često primećuju i uglavnom su izražene u obliku povećanog metabolizma glukoze. Opisane su i dijabetesna ketoacidoza i hiperosmolarna hiperglikemija, koje većinom reaguju na primenu insulina.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Zabeležena je promena nivoa lipida u serumu, a veoma su česte promene nivoa lipida u serumu, koje su u većini slučajeva bez kliničkih simptoma.

Redovno se javlja povećanje uree u serumu, koje nije zavisno od doze i skoro uvek je znak prerenalnog metaboličkog disbalansa.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nakon primene injekcije može se pojaviti povišena telesna temperatura koja se obično spontano povlači.

Poremećaji imunskog sistema

Otkrivena su specifična antitela na pegaspargazu; koja su povremeno bila povezana s reakcijama preosetljivosti. Takođe su zabeležena neutrališuća antitela koja smanjuju kliničku efikasnost.

Reakcije preosetljivosti na lek Oncaspar koje obuhvataju anafilaksu opasnu po život, angioedem, oticanje usana, oticanje očiju, eritem, sniženje krvnog pritiska, bronhospazam, dispneju, svrab i osip, mogu da se jave tokom terapije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Hepatobilijarni poremećaji

Promena parametara funkcije jetre je česta. Dozno-nezavisno povećanje vrednosti serumskih transaminaza i serumskog bilirubina su zabeleženi često.

Veoma često je zabeležena masna jetra. Zabeležene su retke prijave oolestazi, žutici, nekrozi ćelija jetre i insuficijenciji jetre sa fatalnim ishodom.

Poremećena sinteza proteina može dovesti do smanjenja proteina u serumu. Kod većine pacijenata tokom lečenja postoji dozno-nezavisno smanjenje vrednosti albumina u serumu.

Tipovi neželjenih reakcija na lek Oncaspar slični su neželjenim reakcijama native nepegilirane L-asparaginaze (npr. nativna asparaginaza *E. coli*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Slučajevi slučajnog predoziranja prijavljeni su na lek Oncaspar. Nakon predoziranja zabeležene su povećane vrednosti enzima jetre, osip i hiperbilirubinemija. Ne postoji specifično farmakološko lečenje kod predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijenti se moraju pažljivo pratiti na znake i simptome neželjenih reakcija, i odgovarajuće lečiti simptomatskom i pomoćnom terapijom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici i imunomodulatorni agensi, ostali antineoplastici,
ATC šifra: L01XX24-----

Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva L-asparaginaze je enzimsko cepanje aminokiseline L-asparagin na asparaginsku kiselinu i amonijak. Smanjenje nivoa L-asparagina u krvi rezultuje inhibicijom sinteze proteina, sinteze DNK i sinteze RNK, naročito u leukemijskim blastima koji ne mogu da sintetišu L-asparagin pa stoga prolaze apoptozu.

Za razliku od njih, normalne ćelije mogu da sintetišu L-asparagin pa na njih manje utiče njegovo brzo smanjenje tokom lečenja enzimom L-asparaginazom. PEGilacija ne menja enzimski svojstva L-asparaginaze, ali utiče na farmakokinetiku i imunogenost enzima.

Farmakodinamsko dejstvo

Antileukemijsko dejstvo L-asparaginaze povezano je sa stalnim smanjenjem nivoa L-asparagina u krvi i cerebrospinalnoj tečnosti (eng. *cerebrospinal fluid*, CSF). Farmakodinamsko (FD) dejstvo leka Oncaspar procenjeno je nakon intramuskularne (studija CCG-1962) i intravenske (studija A ALL07P4) primene.

U studiji CCG-1962, farmakodinamsko dejstvo leka Oncaspar procenjeno je kroz serijska merenja asparagina u serumu (n=57) i CSF (n=50) kod novodijagnostikovanih pedijatrijskih pacijenata sa ALL standardnim rizikom koji su primili tri intramuskularne doze leka Oncaspar (2500 jedinica/m² BSA), jednu tokom indukcije i dve tokom faze kasne intenzifikacije lečenja. Smanjenje koncentracije asparagina u serumu bilo je vidljivo do 4. dana nakon prve doze indukcije i doseglo je vidljivu najmanju vrednost do 10. dana nakon primene doze. Koncentracije asparagina u serumu od približno 1 mikromola održale su se približno 3 nedelje. Koncentracija asparagina pala je na < 3 mikromola kada je aktivnost asparaginaze bila > 0,1 j./mL. Vrednost asparagina u CSF od 2,3 mikromola pre terapije pala je na 1,1 mikromol 7. dana i 0,6 mikromola 28. dana indukcije (videti odeljak Klinička efikasnost i bezbednost).

U studiji AALL07P4, farmakodinamsko dejstvo leka Oncaspar procenjeno je kod 47 ispitanika koji su mogli da se evaluiraju sa ALL prekursora B limfocita visokog rizika koji su primili intravenske doze leka Oncaspar od 2500 j./m² BSA tokom faza indukcije i konsolidacije. Koncentracije L-asparagina u plazmi smanjile su se na vrednosti manje od granice kvantifikacije testa u roku od 24 sata nakon indukcione i prve konsolidacione primene doze leka Oncaspar i smanjenje se održalo približno dve nedelje. Koncentracije asparagina u CST smanjene su do 4. dana nakon primene indukcione doze i uglavnom su ostale nedektabilne do 18. dana nakon doziranja.

Na osnovu rezultata iz ove dve studije, doza leka Oncaspar od 2500 j./m² BSA primenjena intramuskularno (CCG-1962) i intravenski (AALL07P4) obezbeđuje održavanje smanjenja L-asparagina tokom približno dve nedelje nakon doziranja.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost leka Oncaspar procenjivani su na osnovu tri kliničke studije u kojima je rastvor leka Oncaspar za injekciju/infuziju korišćen u terapiji prve linije ALL: studija CCG-1962 kod pacijenata sa ALL standardnog rizika; studija AALL07P4 kod pacijenata sa ALL visokog rizika; studija DFCI 11-001 koja je uključivala pacijente sa ALL i standardnog i visokog rizika.

Efikasnost leka Oncaspar za ALL kod pacijenata sa relapsnom/refraktornom bolešću i anamnezom prethodne kliničke alergijske reakcije na nativnu L-asparaginazu iz *E. Coli* zasnivala se na uzorku od 94 pacijenta iz šest otvorenih studija [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 i ASP-001C/003C].

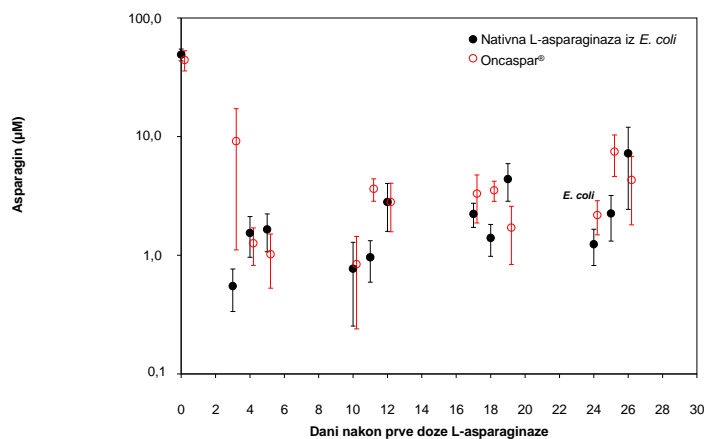
Prva linija (pacijenti sa ALL-om koji nisu preosetljivi na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli*)

Bezbednost i efikasnost leka Oncaspar procenjena je u otvorenoj, multicentričnoj, randomizovanoj, aktivno-kontrolisanoj studiji (studija CCG-1962). U ovoj studiji 118 pedijatrijskih pacijenata starosti od 1 do 9 godina, sa ranije nelečenom ALL standardnog rizika, randomizovano je u odnosu 1:1 u grupu koja je primala lek Oncaspar ili nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* u sklopu kombinovane terapije. Lek Oncaspar je primenjivan intramuskularno u dozi od 2500 jedinica/m² BSA 3. dana četvero-nedeljne faze indukcije i 3. dana svake od dve osmo-nedeljne faze kasne intenzifikacije (KI). Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* primenjivala se intramuskularno u dozi od 6000 jedinica/m² BSA tri puta nedeljno do ukupno 9 doza tokom indukcije i do ukupno 6 doza tokom svake faze kasne intenzifikacije.

Primarno utvrđivanje efikasnosti zasnovano je na dokazu sličnog pada vrednosti asparagina (veličina i trajanje) u grupama lečenim lekom Oncaspar i nativnom L-asparaginazom iz *E. coli*. Cilj definisan protokolom bio je postizanje smanjenja vrednosti asparagina do koncentracije u serumu od ≤1 mikromol. Udeo pacijenata sa ovim vrednostima smanjenja bio je sličan između 2 studijske grupe tokom sve 3 faze lečenja u protokolom definisanim vremenskim tačkama.

U svim fazama lečenja, koncentracije asparagina u serumu smanjile su se u okviru 4 dana od primene prve doze asparaginaze u fazi lečenja i ostale su male približno 3 nedelje i u grupi lečenoj lekom Oncaspar i u grupi lečenoj nativnom L-asparaginazom iz *E. coli*. Koncentracije asparagina u serumu tokom faze indukcije prikazane su na Slici 1. Obrasci smanjenja vrednosti asparagina u serumu u 2 faze kasne intenzifikacije slični su obrascu smanjenja vrednosti asparagina u serumu u fazi indukcije.

Slika 1: Srednja vrednost (\pm standardna greška) asparagina u serumu tokom faze indukcije studije CCG-1962



Napomena: Lek Oncaspar (2500 jedinica/m² BSA intramuskularno) primenjen je 3. dana četvero nedeljne faze indukcije. Nativna L-asparaginaza iz *E. coli* (6000 jedinica/m² BSA intramuskularno) primenjivana je 3 puta nedeljeno u 9 doza tokom indukcije.

Koncentracije asparagina u cerebrospinalnoj tečnosti utvrđene su kod 50 pacijenata tokom faze indukcije. Asparagin u cerebrospinalnoj tečnosti smanjio se sa srednje koncentracije pre lečenja od 3,1 mikromol na 1,7 mikromola 4. \pm 1 dana i 1,5 mikromola 25. \pm 1 dana nakon primene leka Oncaspar. Ovi nalazi bili su slični sa onima zabeleženim u grupi lečenoj nativnom L-asparaginazom iz *E. coli*.

Preživljavanje bez pojave događaja (engl. *Event-free survival* – EFS) za grupe lečene lekom Oncaspar i nativnom L-asparaginazom iz *E. coli* sažeto je u tabeli 2. Studija CCG-1962 nije bila namenjena za evaluaciju razlika u stopama EFSa.

Tabela 2: Stopa preživljavanja bez događaja u 3, 5. i 7. godini (studija CCG-1962)

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

U studiji CCG-1962, najčešće neželjene reakcije bile su infekcije, uključujući dve infekcije opasne po život (1 pacijent u svakoj terapijskoj grupi). Uopšteno, incidencija i vrsta neželjenih reakcija gradusa 3 i 4 bile su slične između dve terapijske grupe. Dva pacijenta u grupi lečenoj lekom Oncaspar imala su alergijske reakcije tokom kasne intenzifikacije (KI) KI br. 1 (alergijska reakcija gradusa 1 i koprivnjača gradusa 3).

Sprovedena je pilot studija za novodijagnostikovane pacijente starosti od 1 do < 31 godine sa ALL-om prekursora B limfocita velikog rizika (studija AALL07P4). Ovo je bila otvorena, kontrolisana, randomizovana studija koja je upoređivala ispitivanu pegilovanu asparaginazu sa primenom leka Oncaspar kao komponentu hemioterapije sa više agenasa u terapiji ALL prve linije. Kriterijumi za leukocite bili su: a) starost 1-10 godina: leukociti \geq 50000/mikrolitara; b) starost 10-30 godina: bilo koji broj leukocita; c) prethodna terapija kortikosteroidima: bilo koji broj leukocita. Pacijenti nisu smeli prethodno primiti citotoksičnu hemioterapiju sa izuzetkom kortikosteroida i intratekalnog citarabina. U studiju je ukupno uključeno 166 pacijenata; 54 pacijenta randomizovano je u terapijsku grupu sa lekom Oncaspar u dozi od 2500 j./m² BSA, a 111 pacijenata randomizovano je u grupu sa ispitivanom pegilovanom asparaginazom. Lek Oncaspar primenjivao se intravenski u dozi od 2500 jedinica/m² BSA

tokom faze indukcije, konsolidacije, kasne intenzifikacije i međuodržavanja kod pacijenata sa ALL-om velikog rizika koji su dobijali pojačanu *Berlin-Frankfurt-Münster* terapiju. Procenat pacijenata u grupi lečenoj lekom Oncaspar s procenjivim negativnim statusom ($< 0,1\%$ ćelija leukemije u koštanoj srži) minimalne rezidualne bolesti (engl. *minimal residual disease* – MRD) 29. dana indukcije iznosio je 80% (40/50). U 4. godini, EFS i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival* – OS) u grupi lečenoj lekom Oncaspar iznosili su 81,8% [95% CI 62,9-91,7%] odnosno 90,4% [95% CI 78,5-95,9%]. Ukupno, u grupi koja je primala lek Oncaspar stopa učestalosti reakcija preosetljivosti svih gradusa bila je 5,8%, anafilaktičkih reakcija 19,2% i pankreatitisa 7,7%. Stopa učestalosti febrilne neutropenije gradusa 3 ili većeg bila je 15,4%.

Studija DFCI 11-001, koju sprovodi Dana-Farber Cancer Institut (DFCI), je u toku, aktivno kontrolisana, randomizovana, multicentrična studija intravenske ispitivane pegilovane asparaginaze u odnosu na Oncaspar, kod dece i adolescenata starosti od 1 do < 22 godine sa novodijagnostikovanom ALL-om lečenih terapijskom osnovom DFCI ALL konzorcijuma. Randomizovano je ukupno 239 pacijenata, od kojih je 237 lečeno ispitivanim lekom (146 muškog i 91 ženskog pola), od kojih je 119 pacijenata (115 sa dijagnozom ALL-a) lečeno lekom Oncaspar u dozi od 2500 j/m^2 . Terapija je primenjena tokom indukcije (7. dan) a nakon toga na svake 2 nedelje do ukupno 30 nedelja postindukcione terapije. Randomizacija pacijenata stratifikovana je na osnovu rizične grupe (standardni/veliki/veoma veliki rizik), uključujući i ALL B ćelija i ALL T ćelija. Procenat pacijenata u grupi lečenoj lekom Oncaspar sa minimalnom rezidualnom boleću MRD na kraju indukcije ($< 0,001$ bolesti koja se može otkriti) 32. dana iznosio je 87,9% (80/91). U ovoj studiji jednogodišnje preživljavanje bez događaja (EFS) iznosilo je 98,0 [95% CI 92,3; 99,5]; jednogodišnje ukupno preživljavanje (OS) iznosilo je 100 [95% CI 100, 100].

Pacijenti sa ALL-om preosetljivi na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli*

Šest otvorenih studija procenjivalo je lek Oncaspar u relapsnim/refraktornim hematološkim bolestima. U ovim studijama ukupno 94 pacijenta s dijagnozom ALL i anamnezom prethodne kliničke alergijske reakcije na nativnu L-asparaginazu iz *E. coli* bilo je izloženo leku Oncaspar. Jedan pacijent primio je doze leka Oncaspar od 250 i 500 jedinica/ m^2 BSA intravenski. Ostali pacijenti lečeni su sa 2000 ili 2500 j./m^2 BSA primenjenih intramuskularno ili intravenski. Pacijenti su primali lek Oncaspar kao jedini lek ili u kombinaciji s hemioterapijom sa više lekova. Sveukupno, iz pet studija analiziranih na uzorku od 65 pacijenata sa ALL-om izloženih leku Oncaspar primenom najvećeg terapijskog odgovora tokom čitave studije, kompletna remisija je zabeležena kod 30 pacijenata (46%), delimična remisija kod 7 pacijenata (11%), a hematološko poboljšanje kod 1 pacijenta (2%). U drugoj studiji, sa 29 preosetljivih pacijenata sa ALL-om koji su bili izloženi leku Oncaspar, 11 pacijenata je procenjeno za odgovor tokom indukcije. Od toga, 3 pacijenta (27%) su postigla kompletnu remisiju, 1 pacijent (9%) je imao delimičnu remisiju, 1 pacijent (9%) je imao hematološko poboljšanje, a 2 pacijenta (18%) terapijsku efikasnost. Terapijska efikasnost definisana je kao kliničko poboljšanje koje nije ispunilo kriterijume za druge korisne ishode. Tokom faze održavanja procenjeno je 19 pacijenata, od kojih je 17 pacijenata (89%) postiglo kompletnu remisiju, a 1 pacijent (5%) je imao terapijsku efikasnost.

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički podaci leka Oncaspar zasnovani su na aktivnosti asparaginaze merenoj pomoću enzimskog testa nakon intramuskularne (CCG-1962) i intravenske (AALL07P4, DFCI 11-001) primene.

U studiji CCG-1962, srednja vrednost aktivnosti asparaginaze dostigla je maksimalnu vrednost od 1 j./mL 5. dana nakon primene injekcije. Srednja vrednost poluvremena nakon resorpcije sa mesta primene injekcije iznosila je 1,7 dana, a poluvremena eliminacije 5,5 dana. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže i klirens procenjeni su na $1,86 \text{ L/m}^2$, odnosno $0,169 \text{ L/m}^2$ dnevno.

U studiji AALL07P4, farmakokinetički parametri nakon primene jedne intravenske doze od 2500 j./m^2 tokom indukcije izračunati su nekompartmentalizovanom farmakokinetičkom analizom iz sekvencijalnih uzoraka plazme i opisani su u tabeli 3 (videti odeljak 5.1). C_{max} i PIK vrednosti leka Oncaspar imale su manje vrednosti kod muškaraca, ispitanika sa većim BMI i ispitanika starijim od 10 godina. Tokom indukcije, nakon primene jedne intravenske doze leka Oncaspar od 2500 j./m^2 , aktivnost asparaginaze $\geq 0,1 \text{ j./mL}$ održana je do 18 dana nakon doze kod 95,3% ispitanika.

Tabela 3: Farmakokinetički parametri nakon jedne i.v. doze leka Oncaspar od 2500 j./m² BSA tokom indukcije (N=47; studija AALL07P4)

Farmakokinetički parametri	Aritmetička sredina (SD)
C_{max} (mj./mL)*	1638 (459,1)
T_{max} (h)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
PIK_{0-t} (mj.·dan/mL)*	14810 (3555)
PIK_{0-∞} (mj.·dan/mL)[‡]	16570 (4810)
T_{1/2} (dan)[‡]	5,33 (2,33)
CL (L/dan)[‡]	0,2152 (0,1214)
V_{ss} (L)[‡]	1,95 (1,13)

* N=47 procenjivih ispitanika.

[†] Medijana (10., 90. percentili).

[‡] N= 46 procenjivih ispitanika.

U studiji DFCI 11-001, procene aktivnosti asparaginaze vršene su nakon primene jedne intravenske doze leka Oncaspar od 2500 j./m² BSA tokom indukcije i na svake dve nedelje tokom postindukcije (videti odeljak 5.1). Tokom indukcije, aktivnost asparaginaze u plazmi $\geq 0,1$ j./mL održana je kod 93,5% ispitanika 18 dana nakon primene. Tokom postindukcione faze, najmanja vrednost aktivnosti asparaginaze iznad 0,4 j./mL održana je kod 100% ispitanika od 7. nedelje do 25. nedelje. Ovi rezultati pokazuju da, kada se Oncaspar 2500 j./m² BSA primenjuje kao jedna doza i ponovljena doza svake dve nedelje, klinički relevantna aktivnost asparaginaze održava se tokom celog intervala doziranja (tj. dve nedelje).

Pacijenti sa novodijagnostikovanom ALL-om primili su jednu intramuskularnu injekciju leka Oncaspar (2500 j./m² BSA) ili nativne asparaginaze iz *E. coli* (25000 j./m² BSA) ili iz *Erwinije* (25000 j./m² BSA). Poluvreme eliminacije leka Oncaspar iz plazme statistički je značajno duže (5,7 dana) od poluvremena eliminacije iz plazme nativnih asparaginaza iz *E. coli* (1,3 dana) i *Erwinije* (0,65 dana). Neposredna ćelijska smrt ćelija leukemije *in vivo*, izmerena fluorescencijom rodamina, bila je ista za sva tri preparata L-asparaginaze.

Pacijenti sa ALL-om sa nekoliko relapsa lečeni su lekom Oncaspar ili nativnom asparaginazom iz *E. coli* kao deo indukcione terapije. Lek Oncaspar je primenjivan intramuskularno u dozi od 2500 j./m² BSA 1. i 15. dana indukcije. Srednje poluvreme eliminacije leka Oncaspar u plazmi bilo je 8 dana kod pacijenata bez preosetljivosti (PIK10,35 j./mL/dan), odnosno 2,7 dana kod hipersenzitivnih pacijenata (PIK 3,52 j./mL/dan).

Posebne populacije

Kontrolisane studije nisu bile određene da formalno procenjuju farmakokinetiku leka Oncaspar kod posebnih populacija. Evaluacija populacione farmakokinetike leka Oncaspar bazirana na podacima dobijenim iz studija AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) i CCG-1962 (i.m.) identifikovala je da se klirens (linearni i zasićeni) povećavao približno proporcionalno sa BSA, a da se volumen distribucije povećavao nešto proporcionalnije sa BSA. U ovoj analizi nisu identifikovane statistički značajne razlike u farmakokinetičkim karakteristikama između ispitanika muškog i ženskog pola.

Uticaj oštećenja funkcije bubrega i jetre na farmakokinetiku leka Oncaspar nije procenjivan. Budući da je pegaspargaza protein visoke molekularne težine, ona se ne izlučuje putem bubrega, zbog toga se ne predviđa nikakva promena farmakokinetike leka Oncaspar kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

S obzirom na to da su proteolitički enzimi odgovorni za metabolizam leka Oncaspar široko rasprostranjeni u tkivima, tačna uloga jetre nije poznata: međutim, ne očekuje se da će bilo koje smanjenje funkcije jetre predstavljati klinički relevantne probleme u primeni leka Oncaspar.

Nema dostupnih podataka koji se odnose na starije pacijente.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pokazana je farmakokinetička/farmakodinamička pretklinička uporedivost između dva farmaceutska oblika leka Oncaspar, rastvora za injekciju/infuziju i praška za rastvor za injekciju/infuziju, na psima nakon pojedinačne i ponovljenih doza (500 j./kg) primenjenih intravenskim putem. Ispitivanja navedena u nastavku sprovedena su sa formulacijom rastvor za injekciju/infuziju.

Akutna toksičnost

Samo su veoma velike doze pegasparaze koje su primenjivane miševima intraperitonealno kao jedna doza (25000–100000 j./kg telesne mase) uzrokovale smrt 14% svih tretiranih miševa. Sa istim dozama zabeležena je blaga hepatotoksičnost. Neželjene reakcije bile su gubitak telesne mase, piloerekcija i smanjena aktivnost. Smanjena težina slezine može biti znak potencijalnog imunosupresivnog dejstva lečenja.

Pacovi i psi su dobro podnosili pegaspargazu kada je primenjivana intravenski u pojedinačnoj dozi do 500 j./kg telesne mase.

Toksičnost ponovljenih doza

Četvoronedeljna studija na pacovima tretiranim dozom pegaspargaze od 400 j./kg/dan intraperitonealno rezultirala je padom unosa hrane i telesne mase u poređenju sa kontrolnom grupom.

Tromesečna studija na miševima sa pegaspargazom u dozama do 500 j./kg primenjena intraperitonealno ili intramuskularno rezultirala je blagim hepatocelularnim promenama samo pri najvećoj intraperitonealnoj dozi.

Privremeno smanjenje povećanja telesne mase i privremeno smanjenje ukupnog broja leukocita primećeno je kod pasa koji su tretirani pegaspargazom u primenjenoj dozi od 1200 j./kg nedeljno tokom 2 nedelje. Povećana aktivnost serumske glutamat-piruvat transaminaze takođe se javila kod jednog od četiri psa.

Imunogenost

U dvanaesto nedeljnoj studiji na miševima kod kojih je pegaspargaza primenjivana jednom nedeljno u dozi od 10,5 j. po mišu intramuskularno ili intraperitonealno, nije otkriven imunski odgovor.

Reproduktivna toksičnost

Nisu sprovedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti sa pegaspargazom.

Studije embriotoksičnosti sa L-asparaginazom pružile su dokaze o teratogenom potencijalu na pacovima tretiranih od 6. do 15. dana gestacije, pri čemu je primena doza od 300 j./kg intravenski bila nivo bez zapaženih teratogenih dejstava (engl. *No Observed Effect Level*, NOEL). Kod kunića primena doze od 50 ili 100 j./kg intravenski 8. i 9. dana gestacije indukovale su vijabilne fetuse sa kongenitalnim malformacijama: NOEL nije utvrđen. Višestruke malformacije i embrioletalna dejstva zabeleženi su pri dozama u terapijskom opsegu. Nisu sprovedena ispitivanja o dejstvu na plodnost i perinatalni i postnatalni razvoj.

Karcinogenost, mutagenost, plodnost

Dugoročna ispitivanja karcinogenosti ili studije efekta na plodnost kod životinja nisu sprovedena sa pegaspargazom.

Pegaspargaza nije pokazala mutagenost u Amesovom testu u kojem su korišćeni sojevi *Salmonella typhimurium*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci-----

Dinatrijum-fosfat, heptahidrat
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat
Natrijum-hlorid
Saharoza
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka:
3 godine.

Rekonstituisani rastvor

Hemijska i fizička stabilnost dokazana je tokom 24 sata na temperaturi do 25 °C. S mikrobiološke tačke gledišta, sem ako metod rekonstituisanja isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lek treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja odgovornost su korisnika.

Razblaženi rastvor

Hemijska i fizička stabilnost dokazana je tokom 48 časova na temperaturi 2 °C - 8 °C. S mikrobiološke tačke gledišta, lek treba odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe odgovornost su korisnika i uobičajeno ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C - 8°C, osim ako rekonstitucija/razblaživanje nisu izvršeni u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od providnog stakla tip I, sa gumenim čepom od hlorobutil elastomera, zatvorena sa 20 mm aluminijumskim prstenom i flip-off poklopcem, koja sadrži 3750 jedinica pegaspargaze.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica sa 3750 jedinica pegaspargaze i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ovaj lek može izazvati kontaktnu iritaciju. Lekom Oncaspar se iz tog razloga mora naročito oprezno rukovati i primenjivati. Mora se izbegavati udisanje isparenja i kontakt sa kožom i sluzokožama, naročito sluzokožom oka; ako lek dođe u dodir sa očima, kožom ili sluzokožom, odmah isperite obilnom količinom vode u trajanju od najmanje 15 minuta.

Lek Oncaspar se primjenjuje intravenski ili intramuskularno nakon rekonstitucije leka. Prašak se mora rekonstituisati sa 5,2 mL vode za injekcije pre primene (videti odeljak 4.2)

Uputstva za rukovanje

1. Osoblje treba obučiti o načinu rukovanja lekom i prenosu leka (trudnice-zdravstveni radnici treba da budu izuzete od rada sa ovim lekom).
2. Mora se koristiti aseptična tehnika.
3. Potrebno je pridržavati se procedura za pravilno rukovanje antineoplastičnim agensima.
4. Prilikom rukovanja lekom Oncaspar preporučuje se upotreba rukavica za jednokratnu upotrebu i zaštitne odevne.
5. Sve predmete korišćene za primenu ili čišćenje, uključujući rukavice, treba staviti u kese za odlaganje visokorizičnog otpada za spaljivanje na visokim temperaturama.

Rekonstitucija

1. 5,2 mL vode za injekcije ubrizgati u bočicu pomoću šprica sa iglom veličine 21G.
2. Bočicu treba lagano vrteti dok se prašak ne rekonstituiše.
3. Nakon rekonstituisanja, rastvor treba da bude bistar, bezbojan i da nema vidljivih stranih čestica. Nemojte koristiti ako je rekonstituisani rastvor mutan ili se stvorio precipitat. Nemojte mućkati.
4. Rastvor treba upotrebiti odmah nakon rekonstituisanja. Ako neposredna upotreba nije moguća, rekonstituisani rastvor se može čuvati na temperaturi do 25°C najviše 24 sata (videti odeljak 6.3).

Primena

1. Lekove za parenteralnu primenu treba pregledati pre primene da ne sadrže vidljive čestice. Sme se upotrebiti samo bistar, bezbojan rastvor koji ne sadrži vidljive strane čestice.
2. Lek treba primenjivati intravenski ili intramuskularno. Rastvor treba primenjivati polako. Za primenu intramuskularne injekcije, zapremina ne bi smela biti veća od 2 mL kod dece i adolescenata i 3 mL kod odraslih. Za intravensku primenu, rekonstituisani rastvor treba razblažiti u 100 mL sterilnog rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) ili 5% sterilnog rastvora glukoze. Razblaženi rastvor se može primenjivati tokom 1 do 2 sata zajedno sa već uključenom infuzijom ili rastvora natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL ili 5% rastvorom glukoze. Nemojte primenjivati infuzije drugih lekova kroz istu intravensku liniju tokom primene leka Oncaspar (videti odeljak 4.2). Rastvor treba upotrebiti odmah nakon razblaživanja. Ako neposredna upotreba nije moguća, razblaženi rastvor se može čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C najviše 48 sati (videti odeljak 6.3).

Odlaganje

Lek Oncaspar je isključivo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.

Milutina Milankovića 11a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03051-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

04.08.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2021.