

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 750 ühikut (Ü)** pegaspargaasi*.

Üks 5 ml lahuseviaal sisaldab 3750 ühikut.

* Toimeaine on *Escherichia coli* päritolu L-asparaginaasi kovalentne konjugaat koos monometoksüpolüetüleenglükooliga

** Üks ühik vastab ensüümi kogusele, mis on vajalik 1 µmol ammoniaagi vabastamiseks minutis pH 7,3 ja 37 °C juures

Selle ravimi aktiivsust ei saa võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või mittepegüleeritud valkude aktiivsusega. Lisateavet vt lõik 5.1.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Läbipaistev värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oncaspar on näidustatud kasvajakavastase kombineeritud ravi osana ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastele alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni ja täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Oncaspar'it kirjutavad välja ja manustavad arstid ja/või tervishoiutöötajad, kellel on antineoplastiliste ravimite kasutamise kogemus. Seda tohib manustada ainult haiglas, kus on olemas sobivad elustamisvahendid. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida mis tahes kõrvaltoimete suhtes kogu manustamisaja jooksul (vt lõik 4.4).

Annustamine

Oncaspar'it manustatakse tavaliselt osana kemoteeraapia kombineeritud raviskeemidest koos teiste antineoplastiliste ainetega (vt ka lõik 4.5).

Lapsed ja täiskasvanud vanuses ≤ 21 aastat

Soovitav annus patsientidel, kelle kehapindala on $\geq 0,6$ m² ja vanus ≤ 21 aastat, on 2500 Ü pegaspargaasi (samaväärne 3,3 ml Oncaspar'iga)/m² kehapinna kohta iga 14 päeva järel.

Lastele, kelle kehapindala on $< 0,6$ m², tuleks anda 82,5 Ü pegaspargaasi (0,1 ml Oncaspar'it)/kg kehakaalu kohta iga 14 päeva järel.

Täiskasvanud vanuses > 21 aastat

Kui ei ole teisiti määratud, on soovitatav annustamine täiskasvanutele vanuses > 21 aastat 2000 Ü pegaspargaasi (võrdne 2,67 ml Oncaspar'iga)/m² kehapindala kohta iga 14 päeva järel.

Ravi jälgimine toimub enne pegaspargaasi järgmist manustamiskorda mõõdetud seerumi asparaginaasi aktiivsuse madalaima taseme alusel. Kui ei suudeta saavutada plaanitud asparaginaasi aktiivsustaset, tuleks kaaluda muu asparaginaasi preparaadi kasutamist (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuna pegaspargaas on suure molekulkaaluga valk, ei eritu see neerude kaudu ning neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse reguleerimine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse reguleerimine vajalik.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal.

Manustamisviis

Oncaspar'it võib manustada intramuskulaarse (i.m.) süstina või intravenoosse (i.v.) infusioonina.

Väiksema koguse puhul on eelistatav manustamisviis intramuskulaarne. Kui Oncaspar'it manustatakse intramuskulaarselt, ei tohi ühte kohta süstitav maht ületada lastel ja noorukitel 2 ml ning täiskasvanutel 3 ml. Kui manustatakse suurem kogus, tuleb annus osadeks jagada ja manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Intravenoosse infusioonina manustatakse Oncaspar'it tavaliselt 1...2 tunni jooksul 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses või 5% glükoosilahuses.

Lahjendatud lahust võib manustada koos naatriumkloriidi 9 mg/ml või 5% glükoosi juba tehtava infusiooniga. Ärge infundeerige Oncaspar'i manustamise ajal sama intravenoosse liini kaudu teisi ravimeid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksakahjustus (bilirubiini tase normi ülempiirist > 3 korda kõrgem; transaminaaside tase normi ülempiirist > 10 korda kõrgem).

Varem esinenud raske tromboos eelneva L-asparaginaasi raviga.

Varem esinenud pankreatiit, sh pankreatiit, mis on seotud varasema L-asparaginaasi raviga (vt lõik 4.4).

Varem esinenud raske hemorraagia eelneva L-asparaginaasi raviga (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Asparaginaasi antikehad

Antiasparaginaasi antikehade esinemist võib seostada madala asparaginaasi aktiivsuse tasemega nende antikehade potentsiaalselt neutraliseeriva toime tõttu. Sellistel juhtudel tuleks kaaluda muu asparaginaasi preparaadi kasutamist.

Asparaginaasi aktiivsuse taset seerumis või plasmas võib mõõta, et välistada asparaginaasi aktiivsuse kiirendatud vähenemist.

Ülitundlikkus

Ravi ajal võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid pegaspargaasile (sh eluohtlik anafülaksia), sh neil patsientidel, kelle puhul on teada ülitundlikkus *E. coli*'st saadud asparaginaasi preparaatile. Teiste ülitundlikkusreaktsioonide hulka võivad kuuluda angioödeem, huulte turse, silmade turse, erüteem, madal vererõhk, bronhospasm, düspnoe, sügelus ja lööve (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Tavapärase ettevaatusabinõuna tuleb patsienti manustamise järgse tunni aja jooksul jälgida; elustamisseadmed ning muud anafülaksia raviks sobilikud vahendid (epinefriin, hapnik, intravenoossed steroidid jne) peavad olema kättesaadavad. Oncaspar'i manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel on rasked ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Olenevalt sümptomite raskusest on vastumeetmena näidustatud antihistamiinide, kortikosteroidide ja vasopressorite manustamine.

Toime pankreasele

Oncaspar'it saavatel patsientidel on kirjeldatud pankreatiiti, sh hemorraagilist või nekrotiseerivat pankreatiiti surmlõppega (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb teavitada pankreatiidi nähtude ja sümptomite osas, mis võivad ravimata jätmisel viia surmlõppele.

Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb Oncaspar'i ravi peatada; kui pankreatiit leiab kinnistust, ei tohi Oncaspar'i ravi taasalustada.

Seerumi amülaasi ja/või lipaasi tasemeid tuleb sagedasti jälgida, et tuvastada kõhunäärme põletiku varajased tunnused. Kuna Oncaspar'i ja prednisooni samaaegsel kasutamisel võib esineda häirunud glükoositaluvus, tuleb vere glükoosisisaldust jälgida.

Koagulopaatia

Pegaspargaasi saavatel patsientidel võivad ilmned rasked trombootilised nähud, sealhulgas sagitaalne siinuse tromboos (vt lõik 4.8). Oncaspar'i manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad rasked trombootilised nähud.

Pegaspargaasi saavatel patsientidel võib ilmned protrombiini aja (PT) pikenemine, osalise tromboplastiini aja (PTT) pikenemine ja hüpofibrinogeneemia. Ravi alguses ja perioodiliselt ravi ajal ning ravijärgselt tuleb jälgida hüübimisparameetreid, eriti kui samaaegselt tarvitatakse muid hüübimisvastaseid ravimeid (nt atsetüülalütsüülhapet ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid) (vt lõik 4.5) või kui samal ajal tehakse keemiaravi metotreksaadi, daunorubiini või kortikosteroididega. Kui fibrinogeeni tase on märgatavalt langenud või esineb antitrombiin III puudulikkus, kaaluge sobivat asendusravi.

Osteonekroos

Koos glükokortikoididega kasutamisel võib hüperkoagulopaatia võimalikuks komplikatsiooniks lastel ja noorukitel olla osteonekroos (avaskulaarne nekroos), mille esinemissagedus on suurem eriti tüdrukutel (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Seega mis tahes osteonekroosi kliiniliste nähtude/sümptomite tuvastamiseks on soovitatav laste ja noorukite pidev jälgimine ravi ajal. Iga patsiendi raviplaani aluseks on raviarsti kliinilisel hinnang, mis peab põhinema individuaalsel riski/kasu hinnangul vastavalt standardsetele ravijuhenditele ja toetava ravi põhimõtetele.

Toimed maksale

Kombineeritud ravi Oncaspar'i ja hepatotoksiliste ravimitega võib põhjustada rasket maksa toksilisust.

Ettevaatus on vajalik, kui Oncaspar'it manustatakse kombinatsioonis hepatotoksiliste ainete, eriti kui maksakahjustus juba esineb. Patsientide maksafunktsiooni parameetreid tuleb jälgida.

L-asparaginaasi ravi kombineerimisel türosiinkinaasi inhibiitoritega (nt imatiniib) patsientidel, kes on Philadelphia kromosoomile positiivsed, võib esineda suurenenud hepatotoksilisuse oht. Sellega tuleb arvestada, kui kaalutakse Oncaspar'i kasutamist nendes patsientide rühmades.

Hüperbilirubineemia ohu tõttu on soovitatav jälgida bilirubiini taset enne ravi ja enne igat annust.

Toimed kesknärvisüsteemile

Kombinatsioonravi Oncaspar'iga võib olla kesknärvisüsteemile toksiline. On täheldatud entsefalopaatia juhte (sh pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom) (vt lõik 4.8).

Oncaspar võib põhjustada kesknärvisüsteemi nähte ja sümptomeid, mis avalduvad unisuse, segasuse, krampidena. Patsiente tuleb nende sümptomite suhtes hoolikalt jälgida, eriti kui Oncaspar'i kasutatakse koos neurotoksiliste ravimitega (nt vinkristiin ja metotraksaat; vt lõik 4.5).

Müelosupressioon

Pegaspargaas võib põhjustada müelosupressiooni kas otseselt või kaudselt (mõjutades teiste ravimite, nt metotreksaadi või 6-merkaptopuriini müelosupressiivseid toimeid). Seega võib Oncaspar'i kasutamine suurendada infektsioonide ohtu.

Ringlevate lümfoblastide arvu vähenemine on sageli üsna märgatav ja sageli on pärast ravi algust leukotsüütide arv normaalne või liiga väike. See võib olla seotud kusihaape taseme märkimisväärse tõusuga seerumis. Tekkida võib kusihaape nefropaatia. Ravi mõju jälgimiseks tuleb hoolikalt jälgida perifeerset vererakkude arvu ja patsiendi luuüdi.

Hüperammoneemia

Asparaginaas soodustab asparagiini ja glutamiini kiiret konversiooni aspartaathappeks ja glutamaathappeks, kus ammoniaak on mõlema reaktsiooni ühine kõrvalprodukt (vt lõik 5.1). Seega võib asparaginaasi intravenoosne manustamine põhjustada seerumi ammoniaagitaseme kiiret manustamisjärgset tõusu.

Hüperammoneemia sümptomid on oma olemuselt tihti mööduvad ja võivad olla järgmised: iiveldus, oksendamine, peavalu, pearinglus ja lööve. Rasketel juhtudel võib kujuneda entsefalopaatia koos maksafunktsiooni kahjustusega või ilma selleta, eriti eakatel täiskasvanutel, ja see võib olla eluohtlik või surmav. Kui esinevad hüperammoneemia sümptomid, tuleb ammoniaagi väärtusi tähelepanelikult jälgida.

Kontratseptsioon

Oncaspar'i ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Oncaspar'i ravi lõppu tuleb kasutada efektiivseid mittesuukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamine ei ole rasestumise ärahoidmiseks aktsepteeritav meetod, kuna suukaudse rasestumisvastase vahendi ja pegaspargaasi kaudset koostoimet ei saa välistada (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes annuses, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pegaspargaasi põhjustatud seerumi valgusisalduse vähenemine võib suurendada muude valguga seotud ravimite toksilisust.

Lisaks võib pegaspargaas häirida teiste mõju avaldamiseks rakkude jagunemist vajavate ainete (nt metotreksaat) toimemehhanismi, takistades valgu sünteesi ja rakkude jagunemist.

Metotreksaat ja tsütarabiin võivad Oncaspar'iga erinevalt interakteeruda: nende varasem manustamine võib suurendada sünergiliselt pegaspargaasi toimet. Kui neid aineid manustatakse pärast pegaspargaasi, võib viimase toime vastupidiselt nõrgeneda.

Pegaspargaas võib segada teiste ravimite metabolismi ja kliirensit, tulenevalt selle toimest valgusünteesile ja maksafunktsioonile ning samuti selle kasutamisest kombinatsioonis teiste keemiaravi ravimitega, mille puhul on teada toime CYP ensüümidele.

Oncaspar'i kasutamine võib põhjustada hüübimisfaktorite kõikumist. See võib suurendada verejooksu ja/või tromboosi esinemise tõenäosust. Seetõttu on vajalik ettevaatus, kui samaaegselt manustatakse antikoagulante, nagu kumariin, hepariin, dipüridamool, atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, või kui samal ajal tehakse keemiaravi metotreksaadi, daunorubitsiini või kortikosteroididega.

Kui üheaegselt manustatakse glükokortikoidide (nt prednisooni) ja pegaspargaasi, võivad hüübimisparameetrite muutused (nt fibrinogeeni langus ja antitrombiin-III defitsiit, ATIII) tugevamalt avalduda.

Võimaliku suurenenud deksametasooni ekspositsiooni tõttu võib mõlema ravimi samaaegsel kasutamisel pegaspargaas suurendada glükokortikoidide kasutamisest indutseeritud osteonekroosi tekkeriski lastel ja noorukitel, esinemissagedus on suurem eriti tüdrukutel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Vahetult eelnev või samaaegne ravi vinkristiiniga võib suurendada pegaspargaasi toksilisust. Oncaspar'i manustamine vahetult enne vinkristiini võib vähendada vinkristiini neurotoksilisust. Seetõttu tuleb toksilisuse vähendamiseks vinkristiini manustada vähemalt 12 tundi enne Oncaspar'i manustamist.

Pegaspargaasi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kaudset koostoimet ei saa välistada pegaspargaasi hepatotoksilisuse tõttu, mis võib halvendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite hepaatilist kliirensit. Seega ei ole soovitatav Oncaspar'i kasutamine samal ajal koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega. Fertiilses eas naistel tuleks kasutada muud meetodit kui suukaudsed rasestumisvastased vahendid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Samaaegne vaktsineerimine elusvaktsiinidega võib suurendada raskete infektsioonide ohtu, mis on seotud pegaspargaasi immunosupressiivse aktiivsuse, juba esineva haiguse ja kombineeritud keemiaraviga (vt lõik 4.4). Elusvaktsiinidega tuleks seetõttu vaktsineerida mitte varem kui 3 kuud pärast kogu leukeemiaravi lõppu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Oncaspar'i ravi lõppu peavad mehed ja naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudsed rasestumisvastased vahendid ei ole sellises kliinilises olukorras piisavalt usaldusväärsed, kuna suukaudse rasestumisvastase vahendi ja pegaspargaasi kaudset koostoimet ei saa välistada. Fertiilses eas naistel tuleks kasutada muud meetodit kui suukaudsed rasestumisvastased vahendid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

L-asparaginaasi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal ning Oncaspar'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproduktsooniuringuid pegaspargaasiga pole loomadel tehtud, kuid loomkatsed L-asparaginaasiga on näidanud teratogeensust (vt lõik 5.3). Selle ja farmakoloogiliste omaduste tõttu ei tohi Oncaspar'i raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pegaspargaasiga.

Imetamine

Pole teada, kas pegaspargaas eritub rinnapiima. Farmakoloogiliste omaduste tõttu ei saa riski rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele välistada. Ettevaatusena tuleb rinnaga toitmine lõpetada Oncaspar'i ravi ajal ja seda ei tohi enne Oncaspar'i ravi lõppu uuesti alustada.

Fertiilsus

Pegaspargaasi toime kohta fertiilsusele ei ole uuringuid tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oncaspar'il on tugev mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Oncaspar'i ja teiste keemiaravi preparaatidega ravitud patsientidel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: unisus, segasus, pearinglus, minestus, krambid.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega, kui nad saavad Oncaspar'i ja kui neil tekivad need või muud kõrvaltoimed, mis võivad halvendada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed on koondatud uuringute andmetest ja Oncaspar'i turuletulekujärgse kogemuse põhjal ägeda lümfoblastse leukeemia patsientidel. Ohutusprofiil põhineb prospektiivsetel randomiseeritud kontrolliga avatud mitmekeskuselistel uuringutel, kus Oncaspar'it manustati võrdlusravina intravenoosselt annuses 2500 Ü/m² (uuringud DFCI 11-001 ja AALL07P4). Peale selle võeti ohutusprofili määramisel arvesse ka need uuringud, kus Oncaspar'it manustati intramuskulaarselt (uuringud CCG-1962 ja CCG-1991) (vt lõik 5.1).

Oncaspar'i kõige sagedasemad kõrvaltoimed (täheldatud vähemalt kahes uuringus ja esinemissagedus on > 10%) olid järgmised:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise trombotsütoosi aja pikenemine, hüpertriglytserideemia, hüperglükeemia ja febrilne neutropeenia.

Oncaspar'i kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed (raskusaste 3 või 4) uuringutest DFCI 11-001 ja AALL07P4 sagedusega > 5% olid järgmised:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, febrilne neutropeenia, hüperglükeemia, lipaasi aktiivsuse suurenemine ja pankreatiit.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused on toodud tabelis 1. Sagedused on määratletud järgmise põhimõtte alusel: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, millest on seoses Oncaspar'i raviga teatatud

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: infektsioonid, sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage: febrilne neutropeenia
	Sage: aneemia, koagulopaatia
	Teadmata: lümfotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Väga sage: ülitundlikkus, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon
	Teadmata: anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage: vähenenud söögiisu, hüperglükeemia
	Sage: hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia
	Teadmata: diabeetiline ketoatsidoos, hüperglükeemia
	Sage: hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia
	Teadmata: diabeetiline ketoatsidoos, hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Teadmata: segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage: krambid, perifeerne motoorne neuropaatia, minestus
	Harv: pöörva tagumise leukoentsefalopaatia sündroom
	Teadmata: unisus, treemor*

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Vaskulaarsed häired	Väga sage: emboolia**
	Sage: tromboos***
	Teadmata: tserebrovaskulaarne seisund, hemorraagia, ülemise sagitaalse siinuse tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: hüpoksia
Seedetrakti häired	Väga sage: pankreatiit, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus
	Sage: oksendamine, stomatiit, astsiit
	Harv: nekrotiseeriv pankreatiit, hemorraagiline pankreatiit
	Teadmata: pankrease pseudotsüst, parotiit*
Maksa ja sapiteede häired	Sage: hepatotoksilisus, rasvmaks
	Harv: maksanekroos, ikterus, kolestaas, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage: lööve
	Teadmata: toksiline epidermaalne nekrolüüs*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: jäsemevalu
	Teadmata: osteonekroos (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata: äge neerupuudulikkus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Teadmata: palavik
Uuringud	Väga sage: kaalulangus, hüpoalbumineemia,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüpertriglütserideemia, vere fibrinogeenitaseme langus, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine
	Sage: pikenenud protrombiini aeg, INR-i tõus, hüpokaleemia, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, hüpofibrinogeneemia, gamma-glutamüültransferaasi väärtuse suurenemine
	Teadmata: vere ureatase suurenemine, pegaspargaasivastased antikehad, neutrofiilide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, hüperammoneemia

* Kõrvaltoimeid on täheldatud teiste sama klassi asparaginaasidega

** Uuringus DFCI 11-001 esines kopsude trombemboolia, venoosse tromboosi, jäseme venoosse tromboosi ja pindmise tromboflebiidi juhte

*** Legend: *KNS-i tromboos

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Asparaginaasiraviga seoses on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Kuigi neid pole seostatud konkreetselt pegaspargaasi kasutamisega, võivad need Oncaspar'i kasutamisel ilmned:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Oncaspar võib põhjustada kergelt kuni mõõdukat müelosupressiooni ning mõjutada kõiki kolme vereraku liini. Ligikaudu pooled kõikidest rasketest verejooksudest ja tromboosidest mõjutavad aju veresoone ja võivad põhjustada nt insulti, krampihoogu, peavalu või teadvuse kaotust.

Närvisüsteemi häired

Oncaspar võib põhjustada kesknärvisüsteemi häireid, mis avalduvad krampidena, harvem segasusseisundi ja unisusena (kergete teadvushäiretena).

Harvadel juhtudel võib ilmned pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud sõrmede kergelt värisemist.

Seedetrakti häired

Ligikaudu pooltel patsientidest tekivad kerged kuni mõõdukad seedetrakti reaktsioonid, nagu isutus, iiveldus, oksendamine, kõhukrambid, kõhulahtisus ja kaalulangus.

Sageli võib esineda äge pankreatiit. Üksikutel juhtudel on teatatud ka pseudotsüstide moodustumisest (kuni neli kuud pärast viimast ravi).

Hemorraagiline või nekrotiseeriv pankreatiit esineb harva. L-asparaginaasiga ravimisel on teatatud ühest pankreatiidi juhtumist koos samaaegse ägeda parotiidiga. Üksikutel juhtudel on teatatud hemorraagilisest või nekrotiseerivast pankreatiidist, mis on lõppenud surmaga. Seerumi amülaasisisaldus võib suurened a Oncaspar'i ravi ajal ja ka pärast seda.

Neerude ja kuseteede häired

Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus L-asparaginaasi sisaldavate raviskeemide kasutamisel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Nahal võivad avalduda allergilised reaktsioonid. L-asparaginaasiga seoses on kirjeldatud ühte toksilise epidermaalse nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) juhtumit.

Endokriinsüsteemi häired

Sageli täheldatakse muutusi pankrease endokriinses funktsioonis, mis avaldub peamiselt hälbinud glükoosi ainevahetusena. Kirjeldatud on nii diabeetilist ketoatsidoosi kui ka hüperosmolaarset hüperglükeemiat, mis enamasti allub insuliini manustamisele.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Täheldatud on seerumi lipiiditaseme muutust ja väga sagedased on muutused seerumi lipiidiväärtustes, enamasti ilma kliiniliste sümptomiteta.

Sageli ilmneb seerumi urea tõus, mis ei sõltu annusest ja on peaaegu alati märk prerenaalsest metaboolsest häirest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Pärast süstimist võib ilmned a pürektsia, mis taandub tavaliselt iseenesest.

Immuunsüsteemi häired

Tuvastatud on pegaspargaasile spetsiifilisi antikehasid, mis aeg-ajalt on olnud seotud ülitundlikkusreaktsioonidega. Samuti on registreeritud kliinilist efektiivsust vähendavaid neutraliseerivaid antikehi.

Ravi ajal võivad ilmned a ülitundlikkusreaktsioonid Oncaspar'i suhtes, sealhulgas eluohtlik anafülaksia, angioödem, huulte turse, silma turse, erüteem, vererõhu langus, bronhospasm, düspnoe, pruuritus ja lööve (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Maksa parameetrite muutumine on sage. Sageli täheldatakse annusest sõltumatut seerumi transaminaaside ja seerumi bilirubiini tõusu.

Sageli võib esineda rasvmaks. Harva on teatatud kolestaasist, ikterusest, maksarakkude nekroosist ja maksapuudulikkusest, mis on lõppenud surmaga.

Häiritud valgusüntees võib põhjustada seerumi valkude vähenemist. Ravi ajal väheneb enamikul patsientidest annusest sõltumatult seerumi albumiin.

Oncaspar'i kõrvaltoimed sarnanevad kõrvaltoimetega, mille esinemist on täheldatud pegüleerimata L-asparaginaasi (nt kolibakteri asparaginaasi) kasutamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Oncaspar'i puhul on esinenud eksliku üleannustamise juhtumeid. Üleannustamise järel on täheldatud maksaensüümide hulga suurenemist, löövet ja hüperbilirubineemiat. Üleannustamise korral pole olemas kindlat farmakoloogilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsiente kõrvaltoimete märkide ja sümptomite suhtes hoolega jälgida ning kasutada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ja immunomoduleerivad ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX24

Toimemehhanism

L-asparaginaasi toimemehhanism on aminohappe L-asparagiini ensümaatilise lõustumine aspartaamhappeks ja ammoniaagiks. L-asparagiini kadu veres pärsib valgusünteesi, DNA ja RNA sünteesi, eriti leukeemilistes blastides, mis ei suuda L-asparagiini sünteesida, ja seetõttu toimub apoptoos.

Normaalsed rakud seevastu suudavad L-asparagiini sünteesida ja on vähem mõjutatud selle kiirest vähenemisest ensüüm L-asparaginaas ravi ajal. Pegülatsioon ei muuda L-asparaginaasi ensümaatilisi omadusi, kuid mõjutab ensüümi farmakokineetikat ja immunogeensust.

Farmakodünaamilised toimed

L-asparagiini antileukeemiline toime on seotud L-asparagiini püsiva puudumisega veres ja liigvoris. Oncaspar'i farmakodünaamilist toimet hinnati pärast intramuskulaarset (uuring CCG-1962) ja intravenoosset manustamist (AALL07P4).

Uuringus CCG-1962 hinnati Oncaspar'i farmakodünaamilist toimet asparagiini korduvate mõõtmistega seerumis (n = 57) ja liigvoris (n = 50) äsja diagnoositud standardriskiga ägedat lümfoblastset leukeemiat (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) põdeval lapsel, kes said intramuskulaarselt kolm annust Oncaspar'it (2500 ühikut/m² kehapindala kohta), üks ravi alustamisel ja kaks viivitusega ravi intensiivses faasis. Seerumi asparagiinitaseme langus ilmnes neljandaks päevaks pärast esimest ravi alustamise annust ja saavutas oma selge miinimumi kümnendaks päevaks pärast manustamist. Seerumi asparagiinitasemed suurusega 1 µM püsisid ligikaudu kolm nädalat. Asparagiinitase langes < 3 µM, kui asparaginaasi aktiivsus oli > 0,1 Ü/ml. Liigvori ravieelne asparagiinisaldus 2,3 µM langes väärtuseni 1,1 µM seitsmendaks päevaks ja väärtuseni 0,6 µM 28. päevaks pärast ravi alustamist (vt Kliiniline efektiivsus ja ohutus).

Uuringus AALL07P4 hinnati Oncaspar'i farmakodünaamilist toimet 47 hinnataval isikul, kellel oli kõrge riskiga B-eellasrakuline äge lümfoblastne leukeemia ja kes said Oncaspar'i intravenoosset annused väärtuses 2500 Ü/m² kehapindala kohta ravi alustamise ja konsolideerimise faasis. Plasma L-asparagiini tasemed langesid allapoole analüüsi tuvastuspiiri 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja pärast Oncaspar'i esimest konsolideerimisannust ning puudulikkus kestis ligikaudu kaks nädalat. Asparagiini tasemed liigvoris langesid neljandaks päevaks pärast ravi alustamist ning neid polnud enamjaolt võimalik määrata 18. päeval pärast manustamist.

Tuginedes nende kahe uuringu tulemustele, tagab intramuskulaarselt (CCG-1962) ja intravenoosselt (AALL07P4) manustatud Oncaspar annuses 2500 Ü/m² kehapindala kohta L-asparagiini puudulikkuse püsimise ligikaudu kaheks nädalaks pärast manustamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Oncaspar'i efektiivsust ja ohutust hinnati kolme kliinilise uuringu alusel, kus Oncaspar'i süste- või infusioonilahust kasutati esimese rea ravimina ALL-i korral: uuringus CCG-1962 standardse riskiga ALL-iga patsientidel, uuringus AALL07P4 suure riskiga ALL-iga patsientidel ja uuringus DFCI 11-001 nii standardse kui ka suure riskiga ALL-iga patsientidel.

Oncaspar'i efektiivsus põhines kokku 94 ALL-i diagnoosiga patsiendil, kellel oli diagnoositud retsidiveeruv / raskesti ravitav hematoloogiline haigus ja eelnev kliiniline allergiline reaktsioon natiivse *E. coli* L-asparaginaasile ning kes osalesid kuues avatud uuringus [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 ja ASP-001C/003C].

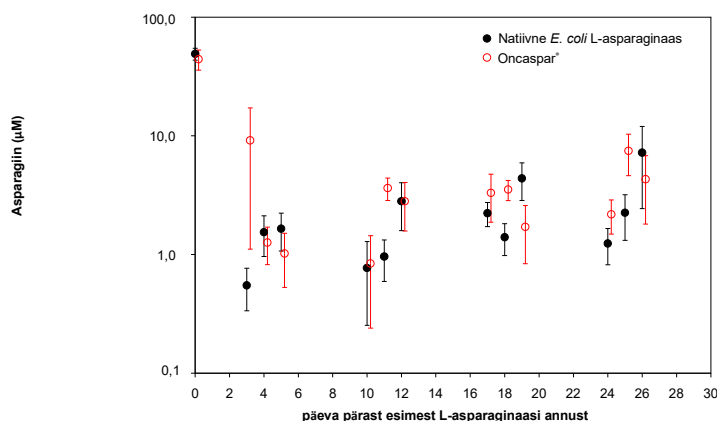
Esimene valik (natiivse *E. Coli* L-asparaginaasi suhtes mitteülitundlikud ALL-i patsiendid)

Oncaspar'i ohutust ja efektiivsust hinnati avatud meetodil läbiviidavas mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus (uuring CCG-1962). Selles uuringus randomiseeriti 118 varem ravimata standardriskiga ALL-i põdevat last vanuses 1–9 aastat 1:1 Oncaspar'i või natiivse *E. coli* L-asparaginaasi ravile kombineeritud ravi osana. Oncaspar'it manustati intramuskulaarselt annuses 2500 ühikut/m² kehapindala kohta 3. päeval 4-nädalase induktsioonravi faasis ja 3. päeval kummagi 8-nädalase viivitusega intensiivistamise (*Delayed Intensification*, DI) faasis. Natiivse *E. coli* L-asparaginaasi manustati intramuskulaarselt annuses 6000 ühikut/m² kehapindala kohta kolm korda nädalas, kokku 9 annust induktsioonravi ajal ja 6 annust iga viivitusega intensiivistamise faasi käigus.

Esmane efektiivsuse määramine põhines sarnase asparagiini kaotuse (ulatuse ja kestuse) demonstreerimisel Oncaspar'i ja natiivse *E. coli* L-asparagiini rühmades. Protokollis määratud eesmärk oli asparagiini kao saavutamine seerumi kontsentratsioonis ≤ 1 µM. Selle kao tasemega patsientide proportsioon oli protokollis määratud ajahetkedel 2 uuringurühma vahel sarnane ravi kõigis 3 faasis.

Kõigis ravi faasides vähenesid seerumi asparagiini kontsentratsioonid 4 päeva jooksul esimese asparaginaasi annuse manustamisest ravifaasis ja jäid madalaks ligikaudu 3 nädalaks nii Oncaspar'i kui ka natiivse *E. coli* L-asparaginaasi rühmas. Seerumi asparagiini kontsentratsioonid induktsioonifaasi ajal on näidatud joonisel 1. Seerumi asparagiini kao mustrid 2 viivitusega intensiivistamise faasi käigus sarnanevad seerumi asparagiini kao mustrile induktsioonifaasis.

Joonis 1: keskmine (\pm standardviga) seerumi asparagiin uuringu CCG-1962 induktsioonifaasis



Märkus: Oncaspar'i (intramuskulaarselt 2500 ühikut/m² kehapindala kohta) manustati 3. päeval 4-nädalase induktsioonravi faasis. Natiivse *E. coli* L-asparaginaasi

(intramuskulaarselt 6000 ühikut/m² kehapindala kohta) manustati 3 korda nädalas, kokku 9 annust induktsiooni ajal.

Seljaajuvedeliku asparagiini kontsentratsioonid määrati 50 patsiendil induktsioonravi faasi ajal. Seljaajuvedeliku asparagiin vähenes keskmisest ravieelsest kontsentratsioonist 3,1 µM kontsentratsioonini 1,7 µM 4. ± 1 päeval ja kontsentratsioonini 1,5 µM 25. ± 1 päeval pärast Oncaspar'i manustamist. Need leiud sarnanesid natiivse *E. coli* L-asparaginaasi ravirühmas täheldatud leidudega.

Süüdmusevaba elulemus (*Event-Free Survival*, EFS) Oncaspar'i ja natiivse *E. coli* L-asparaginaasi rühmade puhul on võetud kokku tabelis 2; uuringus CCG-1962 ei kavandatud EFS-i määrade erinevuste hindamist.

Tabel 2: süüdmusevaba elulemuse määr 3, 5 ja 7 aasta pärast (uuring CCG-1962)

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

Uuringus CCG-1962 olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed infektsioonid, sealhulgas kaks eluohtlikku infektsiooni (ühel patsiendil kummaski rühmas). Üldiselt olid 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus ja tüübid kahes ravirühmas sarnased. Kahel patsiendil Oncaspar'i rühmas oli allergilisi reaktsioone viivitusega intensiivistamise (DI) DI nr 1 ajal (1. astme allergiline reaktsioon ja 3. astme urtikaaria).

Tehti pilootuuring äsja diagnoositud 1 kuni < 31-aastastel patsientidel, kes põdesid kõrge riskiga B-eellasrakulist ALL-i (uuring AALL07P4). See oli avatud kontrollitud randomiseeritud uuring, milles võrreldi uuritava pegüleeritud asparaginaasi saadust Oncaspar'iga polü-kemoterapia komponendina ALL-i esimese rea ravi käigus. Leukotsüütide kriteeriumid (*White blood cell*, WBC) olid: a) vanuses 1–10 aastat: WBC ≥ 50 000/µL; b) vanuses 10–30 aastat: igasugune WBC; c) enne steroidravi: igasugune WBC. Patsientidele ei lubatud eelnevat tsütotoksilist keemiaravi, välja arvatud steroidid ja intratekaalne tsütarabiin. Selles uuringus osales kokku 166 patsienti; 54 patsienti randomiseeriti raviks 2500 Ü/m² kehapindala kohta Oncaspar'iga ja 111 patsienti randomiseeriti raviks uuritava pegüleeritud asparaginaasi saadusega. Oncaspar'it manustati intravenoosselt annuses 2500 ühikut/m² kehapindala kohta induktsioonravi, konsolideerimise, viivitusega intensiivistamise ja vahepealse säilituse faasides kõrge riskiga ALL-i põdevatel patsientidel, kes said täiendavat Berlin-Frankfurt-Munsteri ravi. Oncaspar'i ravi saavas rühmas olevate patsientide osakaal, kellel on minimaalse residuaalse haiguse näitaja (MRD) negatiivse väärtusega (< 0,1% leukeemilisi rakke luuüdis) 29. päeval pärast ravi alustamist, oli 80% (40/50). 4 aasta möödudes olid EFS ja üldine elulemus (*overall survival*, OS) Oncaspar'i ravirühmas vastavalt 81,8% [95% CI 62,9–91,7%] ja 90,4% [95% CI 78,5–95,9%]. Üldiselt oli Oncaspar'it saavas rühmas igasuguse raskusastmega ülitundlikkuse tase 5,8%, anafülaktilisi reaktsioone oli 19,2% ja pankreatiiti 7,7%. Febriilse neutropeenia 3. või kõrgemat astet esines 15,4%.

Uuring DFCI 11-001, mille viis läbi Dana-Farberi vähiinstituut (DFCI), on käimasolev aktiivse kontrolliga randomiseeritud mitmekeskuseline intravenoosse uuritava pegüleeritud asparaginaasi saaduse ja Oncaspar'i võrdlemise uuring, milles uuritakse 1 kuni < 22-aastaseid lapsi ja noorukeid, kellel on värskest diagnoositud ALL, mida ravitakse DFCI ALL-i konsortsiumi alusraviga. Kokku randomiseeriti 239 patsienti, kellest 237 raviti uuringuravimiga (146 mees- ja 91 naissoost patsienti), kellest omakorda 119 patsienti (115 ALL-i diagnoosiga) raviti Oncaspar'iga annuses 2500 Ü/m². Ravimit manustati induktsioonil (7. päev) ja seejärel iga kahe nädala möödumisel, mis tegi kokku 30 nädalat induktsioonijärgset ravi. Patsientide randomiseerimine stratifitseeriti olenevalt ohurühmast (standardne / kõrge / väga kõrge oht), kuhu kuulusid nii B- kui ka T-rakulise ALL-i juhud. Oncaspar'i

rühma patsientide osakaal, kelle hinnatav madal induktsiooni lõpu puhune MRD (haiguse tuvastamine < 0,001) 32. päeval oli 87,9% (80/91). Sündmusevaba elulemuse määr (EFS) ühe aasta möödumisel oli 98,0% [95% CI 92,3–99,5]; üldine elulemus (OS) oli selles uuringus 100% [95% CI 100–100].

Natiivse *E. coli* L-asparaginaasi suhtes ülitundlikud ALL-i põdevad patsiendid

Kuus avatud uuringut hindasid Oncaspar'it retsidiveeruvate / raskesti ravitavate hematoloogiliste haiguste ravis. Nendes uuringutes kasutati Oncaspar'it kokku 94 ALL-i diagnoosiga patsiendil, kellel oli eelnev kliiniline allergiline reaktsioon natiivse *E. coli* L-asparaginaasile. Üks patsient sai Oncaspar'i intravenoosselt annustes 250 ja 500 ühikut/m² kehapindala kohta. Ülejäänud patsiente raviti annusega 2000 ja 2500 Ü/m² kehapindala kohta, mida manustati intramuskulaarselt või intravenoosselt. Patsiendid said Oncaspar'it monoterapiiana või kombinatsioonis polükemoterapiaga. Viie uuringu peale kokku, mida analüüsiti 65 ALL-i patsiendi põhjal, kellele manustati Oncaspar'it, kasutades kogu uuringu vältel kõrgeimat ravivastust, täheldati täielikku remissiooni 30 patsiendil (46%), osalist remissiooni 7 patsiendil (11%) ja hematoloogilist paranemist 1 patsiendil (2%). Teises uuringus, kus Oncaspar'it manustati 29 ülitundlikule ALL-i patsiendile, hinnati 11 patsiendi ravivastust induktsioonravi ajal. Neist 3 patsiendi (27%) puhul saavutati täielik remissioon, 1 patsiendil (9%) oli osaline remissioon, 1 patsiendil (9%) oli hematoloogiline paranemine ja 2 patsiendi (18%) puhul oli näha ravitoimet. Ravitoimet defineeriti kui kliinilist paranemist, mis ei vastanud muude kasulike tulemuste kriteeriumidele. Säilitusfaasi ajal hinnati 19 patsienti, kellest 17 (89%) saavutasid täieliku remissiooni ja 1 patsiendi (5%) puhul oli näha ravitoimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Oncaspar'i farmakokineetilised omadused põhinesid asparaginaasi toimel, mida mõõtis ensüümanalüüs pärast intramuskulaarset (CCG-1962) ja intravenoosset (AALL07P4, DFCI 11-001) manustamist.

Uuringus CCG-1962 saavutas keskmine asparaginaasi aktiivsus oma tippväärtuse 1 Ü/ml viiendal päeval pärast süsti. Keskmine poolväärtusaeg pärast absorptsiooni süstekohast oli 1,7 päeva ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 5,5 päeva. Stabiilse oleku jaotusruumala ja kliirens olid vastavalt 1,86 l/m² ja 0,169 l/m² päevas.

Uuringus AALL07P4 arvutati farmakokineetilised parameetrid pärast üksikut induktsiooniaegset intravenoosset annust 2500 Ü/m² mittekompartmentse farmakokineetilise analüüsiga järjestikuste vereplasma proovide alusel ning selle tulemused on toodud tabelis 3 (vt lõik 5.1). Oncaspar'i C_{max} ja AUC olid madalamad meessool, suurema KMI-ga uuritavatel ja > 10 aasta vanustel uuritavatel. Induktsiooni ajal pärast Oncaspar'i üksikut intravenoosset annust 2500 Ü/m², püsis asparaginaasi aktiivsus ≥ 0,1 Ü/ml kuni 18 päeva annustamise järel 95,3% uuritavatest.

Tabel 3: farmakokineetilised omadused pärast Oncaspar'i üksikut intravenoosset annust 2500 Ü/m² kehapindala kohta induktsiooni ajal (N = 47; uuring AALL07P4)

Farmakokineetilised parameetrid	Aritmeetiline keskmine (SD)
C _{max} (mÜ/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (h)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mÜ·päev/ml)*	14 810 (3555)
AUC _{0-∞} (mÜ·päev/ml) [‡]	16 570 (4810)
t _{1/2} (päev) [‡]	5,33 (2,33)
CL (L/päev) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N = 47 hinnatavad uuritavad.

[†] Mediaan (10. ja 90. protsentil).

[‡] N = 46 hinnatavad uuritavad.

Uuringus DFCI 11-001 hinnati asparaginaasi aktiivsust pärast Oncaspar'i üksikut intravenoosset annust 2500 Ü/m² kehapindala kohta induktsiooni ajal ning seejärel iga kahe nädala möödumisel (vt lõik 5.1). Induktsiooni ajal püsis asparaginaasi aktiivsus plasmas $\geq 0,1$ Ü/ml 93,5% uuritavatest 18 päeva pärast manustamist. Induktsioonijärgses faasis säilitati asparaginaasi aktiivsus miinimumil 0,4 Ü/ml 100% uuritavatest nädalatel 7 kuni 25. Need tulemused viitavad sellele, et kui Oncaspar'i annusega 2500 Ü/m² kehapindala kohta manustatakse üksiku või iga kahe nädala tagant korduva annusena, säilitatakse kliiniliselt oluline asparaginaasi aktiivsus kogu annustamisintervalli jooksul (st kaks nädalat).

Äsja diagnoositud ALL-i patsiendid said Oncaspar'it ühekordse intramuskulaarse süstena (2500 Ü/m² kehapindala kohta) või natiivset asparaginaasi *E. colist* (25 000 Ü/m² kehapindala kohta) või *Erwiniast* (25 000 Ü/m² kehapindala kohta). Oncaspar'i plasma eliminatsiooni poolestusaeg oli statistiliselt oluliselt pikem (5,7 päeva) kui plasma eliminatsiooni poolestusaeg *E. coli*'st (1,3 päeva) ja *Erwinia*'st (0,65 päeva) pärinevate natiivsete asparaginaaside puhul. Leukeemiarakkude viivitamatu surm *in vivo* oli rodamiini fluorestsentsi abil mõõdetuna kõigi kolme L-asparaginaasi preparaadi puhul sama.

Mitme relapsiga ALL-i patsiente raviti induktsioonravi käigus Oncaspar'i või *E. coli*'st pärineva natiivse asparaginaasiga. Oncaspar'it manustati annuses 2500 Ü/m² keha pindala kohta intramuskulaarselt induktsiooni 1. ja 15. päeval. Oncaspar'i plasma keskmine poolestusaeg oli mitte-ülitundlikel patsientidel 8 päeva (AUC 10,35 Ü/ml/päevas) ja ülitundlikel patsientidel 2,7 päeva (AUC 3,52 Ü/ml/päevas).

Patsientide erirühmad

Kontrolliga uuringud polnud disainitud Oncaspar'i farmakokineetika formaalseks hindamiseks patsientide erirühmades. Oncaspar'i populatsioonipõhise farmakokineetika hindamine, mis tugines uuringute AALL07P4 (intravenoosne), DFCI 11-001 (intravenoosne) ja CCG-1962 (intramuskulaarne) andmetele, tuvastas, et kliirens (lineaarne ja küllastuv) kasvas ligikaudu proportsionaalselt kehapindalaga ning jaotusruumala kasvas natuke proportsionaalsemalt kehapindalaga. Selles analüüsis ei tuvastatud ühtegi statistiliselt olulist erinevust farmakokineetilistes omadustes mees- ja naissoost uuritavate vahel.

Neeru- ja maksafunktsiooni vähenemise mõju Oncaspar'i farmakokineetikale pole hinnatud. Kuna pegaspargaas on suure molekulkaaluga valk, ei eritu see neerude kaudu ning neerupuudulikkusega patsientidel ei ole Oncaspar'i farmakokineetika muutusi ette näha.

Kuna Oncaspar'i ainevahetuse eest vastutavad proteolüütilised ensüümid on jaotunud kõikidesse kudedesse, pole maksa täpne roll teada; kuid maksafunktsiooni vähenemine ei tekita Oncaspar'i kasutamisel eeldatavasti kliiniliselt olulisi probleeme.

Eakate patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Hiirtel põhjustas vaid väga suurte pegaspargaasi annuste (25 000–100 000 Ü/kg) ühekordne intraperitoneaalne manustamine surma 14%-l kõikidest ravimit saanud hiirtest. Samade annuste juures täheldati kergemat hepatotoksilisust. Kõrvaltoimed olid kehakaalu langus, piloereksioon ja vähenenud aktiivsus. Põrna kaalu vähenemine võib olla märk ravi immunosupressiivsest toimest.

Pegaspargaasi talusid hästi nii rotid kui ka koerad, kui seda manustati intravenoosselt ühekordse annusena kuni 500 Ü/kg kehakaalu kohta.

Korduvtoksilisus

4-nädalase uuringu käigus vähenes rottidel, kellele manustati raviks intraperitoneaalselt 400 Ü/kg/ööpäevas pegaspargaasi, toidu tarbimine ja kehakaal võrreldes kontrollrühmaga.

3 kuu pikkuses uuringus tekkisid hiirtel intraperitoneaalselt või intramuskulaarselt manustatud pegaspargaasi annustega kuni 500 Ü/kg kerged hepatotsellulaarsed muutused ainult kõrgeima intraperitoneaalse annuse puhul.

Ajutiselt vähenenud kehakaalu tõusu ja ajutist leukotsüütide koguarvu vähenemist täheldati koertel, keda raviti 2 nädala jooksul pegaspargaasi annusega 1200 Ü/kg nädalas. Ühel neljast koerast ilmnis ka seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaasi aktiivsuse suurenemine.

Immunogeensus

Ühtegi immunoloogilist vastust ei tuvastatud 12-nädalases uuringus hiirtega, milles pegaspargaasi manustati kord nädalas annuses 10,5 Ü/hiire kohta intramuskulaarselt või intraperitoneaalselt.

Reproduktiivtoksilisus

Reproduktiivtoksilisuse uuringuid ei ole pegaspargaasiga läbi viidud.

Embrüotoksilisuse uuringud L-asparaginaasiga on näidanud potentsiaalset teratogeensust rottidel, keda raviti tiinuse 6. kuni 15. päeval teratogeensete mõjude suhtes toimeaine täheldatava toimeteta annusega (*No Observed Effect Level*, NOEL) 300 Ü/kg intravenoosselt. Küülikute puhul olid annuste 50 või 100 Ü/kg intravenoosel manustamisel 8. ja 9. tiinusepäeval tagajärjeks kaasasündinud väärearengutega elujõulised looted: väärtust NOEL pole määratud. Terapeutilises vahemikus annustega täheldati mitmeid väärearenguid ja loote surma põhjustavat mõju. Uuringuid mõju kohta fertiilsusele ning peri- ja postnataalsele arengule pole läbi viidud.

Kartsinogeensus, mutageensus, fertiilsus

Pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid või uuringuid mõju kohta loomade fertiilsusele ei ole pegaspargaasiga läbi viidud.

Pegaspargaasi mutageensust ei täheldatud Ames katse käigus *Salmonella typhimuriumi* tüvedega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:
8 kuud.

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus püsisin tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml lahust viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) kork ja (alumiiniumist) sulgur ning eemaldatav kate.
Pakendi suurus 1.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

See ravim võib põhjustada kokkupuutel ärritust. Seetõttu tuleb lahust käsitseda ja manustada erilise ettevaatusega. Auru sissehingamist ja kokkupuudet naha ning limaskestaga, eriti silmadega, tuleb vältida. Kokkupuute korral loputage piirkonda rohke veega vähemalt 15 minuti jooksul.

Lahust võib lahjendada 5% glükoosilahusega või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega enne intravenooset süstimist (vt lõik 4.2).

Mitte kasutada, kui lahus on hägune või kui on moodustunud sade.
Mitte raputada.

Oncaspar on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1070/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahuse pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga vial sisaldab 3750 ühikut (Ü)** pegaspargaasi*.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 750 Ü pegaspargaasi (750 Ü/ml).

* Toimeaine on *Escherichia coli* päritolu L-asparaginaasi kovalentne konjugaat koos monometoksüpolüetüleenglükooliga

** Üks ühik vastab ensüümi kogusele, mis on vajalik 1 µmol ammoniaagi vabastamiseks minutis pH 7,3 ja 37 °C juures

Selle ravimi aktiivsust ei saa võrrelda teiste sama ravimirühma pegüleeritud või mittepegüleeritud valkude aktiivsusega. Lisateavet vt lõik 5.1.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahuse pulber.

Valge kuni valkjast pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Oncaspar on näidustatud kasvajaavastase kombineeritud ravi osana ägeda lümfoblastse leukeemiaga lastele alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni ja täiskasvanutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Oncaspar'it kirjutavad välja ja manustavad arstid ja/või tervishoiutöötajad, kellel on antineoplastiliste ravimite kasutamise kogemus. Seda tohib manustada ainult haiglas, kus on olemas sobivad elustamisvahendid. Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida mis tahes kõrvaltoimete suhtes kogu manustamisaja jooksul (vt lõik 4.4).

Annustamine

Oncaspar'it manustatakse tavaliselt osana kemoterapia kombineeritud raviskeemidest koos teiste antineoplastiliste ainetega (vt ka lõik 4.5).

Lapsed ja täiskasvanud vanuses ≤ 21 aastat

Soovitav annus patsientidel, kelle kehapindala on $\geq 0,6 \text{ m}^2$ ja vanus ≤ 21 aastat, on 2500 Ü pegaspargaasi (samaväärne 3,3 ml Oncaspar'iga)/ m^2 kehapinna kohta iga 14 päeva järel.

Lastele, kelle kehapindala on $< 0,6 \text{ m}^2$, tuleks anda 82,5 Ü pegaspargaasi (0,1 ml Oncaspar'it)/kg kehakaalu kohta iga 14 päeva järel.

Täiskasvanud vanuses > 21 aastat

Kui ei ole teisiti määratud, on soovitatav annustamine täiskasvanutele vanuses > 21 aastat 2000 Ü pegaspargaasi (võrdne 2,67 ml Oncaspar'iga)/ m^2 kehapindala kohta iga 14 päeva järel.

Ravi jälgimine toimub enne pegaspargaasi järgmist manustamiskorda mõõdetud seerumi asparaginaasi aktiivsuse madalaima taseme alusel. Kui ei suudeta saavutada plaanitud asparaginaasi aktiivsustaset, tuleks kaaluda muu asparaginaasi preparaadi kasutamist (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kuna pegaspargaas on suure molekulkaaluga valk, ei eritu see neerude kaudu ning neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse reguleerimine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse reguleerimine vajalik.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastaste patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal.

Manustamisviis

Oncaspar'it võib manustada intramuskulaarse (i.m.) süstina või intravenoosse (i.v.) infusioonina.

Väiksema koguse puhul on eelistatav manustamisviis intramuskulaarne. Kui Oncaspar'it manustatakse intramuskulaarselt, ei tohi ühte kohta süstitav maht ületada lastel ja noorukitel 2 ml ning täiskasvanutel 3 ml. Kui manustatakse suurem kogus, tuleb annus osadeks jagada ja manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Intravenoosse infusioonina manustatakse Oncaspar'it tavaliselt 1–2 tunni jooksul 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses või 5% glükoosilahuses.

Lahjendatud lahust võib anda koos naatriumkloriidi 9 mg/ml või 5% glükoosi juba tehtava infusiooniga. Ärge infundeerige Oncaspar'i manustamise ajal sama intravenoosse liini kaudu teisi ravimeid.

Selle ravimi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustus (bilirubiini tase normi ülempiirist > 3 korda kõrgem; transaminaaside tase normi ülempiirist > 10 korda kõrgem).

Varem esinenud raske tromboos eelneva L-asparaginaasi raviga.

Varem esinenud pankreatiit, sh pankreatiit, mis on seotud varasema L-asparaginaasi raviga (vt lõik 4.4).

Varem esinenud raske hemorraagia eelneva L-asparaginaasi raviga (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Asparaginaasi antikehad

Antiasparaginaasi antikehasid võib seostada madala asparaginaasi aktiivsuse tasemega nende antikehade potentsiaalselt neutraliseeriva toime tõttu. Sellistel juhtudel tuleks kaaluda muu asparaginaasi preparaadi kasutamist.

Asparaginaasi aktiivsuse taset seerumis või plasmas võib mõõta, et välistada asparaginaasi aktiivsuse kiirendatud vähenemist.

Ülitundlikkus

Ravi ajal võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid pegaspargaasile (sh eluohtlik anafülaksia), sh neil patsientidel, kelle puhul on teada ülitundlikkus *E. coli*'st saadud asparaginaasi preparaatile. Teiste ülitundlikkusreaktsioonide hulka võivad kuuluda angioödeem, huulte turse, silmade turse, erüteem, madal vererõhk, bronhospasm, düspnoe, sügelus ja lööve (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Tavapärase ettevaatusabinõuna tuleb patsienti manustamise järgse tunni aja jooksul jälgida, elustamisseadmed ning muud anafülaksia raviks sobilikud vahendid (epinefriin, hapnik, intravenoossed steroidid jne) peavad olema kättesaadavad. Oncaspar'i manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel on rasked ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Olenevalt sümptomite raskusest on vastumeetmena näidustatud antihistamiinide, kortikosteroidide ja vasopressorite manustamine.

Toime pankreasele

Oncaspar'it saavatel patsientidel on kirjeldatud pankreatiiti, sh hemorraagilist või nekrotiseerivat pankreatiiti surmlõppega (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb teavitada pankreatiidi nähtude ja sümptomite osas, mis võivad ravimata jätmisel viia surmlõppele.

Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb Oncaspar'i ravi peatada; kui pankreatiit leiab kinnistust, ei tohi Oncaspar'i ravi taasalustada.

Seerumi amülaasi ja/või lipaasi tasemeid tuleb sagedasti jälgida, et tuvastada kõhunäärmepõletiku varajased tunnused. Kuna Oncaspar'i ja prednisooni samaaegsel kasutamisel võib esineda häirunud glükoositaluvus, tuleb vere glükoosisisaldust jälgida.

Koagulopaatia

Pegaspargaasi saavatel patsientidel võivad ilmned rasked trombootilised nähud, sealhulgas sagitaalne siinuse tromboos (vt lõik 4.8). Oncaspar'i manustamine tuleb katkestada patsientidel, kellel ilmnevad rasked trombootilised nähud.

Pegaspargaasi saavatel patsientidel võib ilmned protrombiini aja (PT) pikenemine, osalise tromboplastiini aja (PTT) pikenemine ja hüpofibrinogeneemia. Ravi alguses ja perioodiliselt ravi ajal ning ravijärgselt tuleb jälgida hüübimisparameetreid, eriti kui samaaegselt tarvitatakse muid hüübimisvastaseid ravimeid (nt atsetüülalütsüülhapet ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid) (vt lõik 4.5) või kui samal ajal tehakse metotreksaadi, daunorubitsiini või kortikosteroididega. Kui fibrinogeeni tase on märgatavalt langenud või esineb antitrombiin III puudulikkus, kaaluge sobivat asendusravi sihipärast asendamist.

Osteonekroos

Koos glükokortikoididega kasutamisel võib hüperkoagulopaatia võimalikuks komplikatsiooniks lastel ja noorukitel olla osteonekroos (avaskulaarne nekroos), mille esinemissagedus on suurem eriti tüdrukutel (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Seega mis tahes osteonekroosi kliiniliste nähtude/sümptomite tuvastamiseks on soovitatav laste ja noorukite pidev jälgimine ravi ajal. Iga patsiendi raviplaani aluseks on raviarsti kliinilisel hinnang, mis peab põhinema individuaalsel riski/kasu hinnangul vastavalt standardsetele ravijuhenditele ja toetava ravi põhimõtetele.

Toimed maksale

Kombineeritud ravi Oncaspar'i ja hepatotoksiliste ravimitega võib põhjustada rasket maksatoksilisust.

Ettevaatus on vajalik, kui Oncaspar'it manustatakse kombinatsioonis hepatotoksiliste ainete, eriti kui maksakahjustus juba esineb. Patsientide maksafunktsiooni parameetreid tuleb jälgida.

L-asparaginaasi ravi kombineerimisel türosiinkinaasi inhibiitoritega (nt imatiniib) patsientidel, kes on Philadelphia kromosoomile positiivsed, võib esineda suurenenud hepatotoksilisuse oht. Sellega tuleb arvestada, kui kallutakse Oncaspar'i kasutamist nendes patsientide rühmades.

Hüperbilirubineemia ohu tõttu on soovitatav jälgida bilirubiini taset enne ravi ja enne igat annust.

Toimed kesknärvisüsteemile

Kombinatsioonravi Oncaspar'iga võib olla kesknärvisüsteemile toksiline. On täheldatud entsefalopaatia juhte (sh pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom) (vt lõik .8).

Oncaspar võib põhjustada kesknärvisüsteemi nähte ja sümptomeid, mis avalduvad unisuse, segasuse, krampidena. Patsiente tuleb nende sümptomite suhtes hoolikalt jälgida, eriti kui Oncaspar'i kasutatakse koos neurotoksiliste ravimitega (nt vinkristiin ja metotratsaat; vt lõik .5).

Müelosupressioon

Pegaspargaas võib põhjustada müelosupressiooni kas otseselt või kaudselt (mõjutades teiste ravimite, (nt metotratsaadi või 6-merkaptopuriini) müelosupressiivseid toimeid). Seega võib Oncaspar'i kasutamine suurendada infektsioonide ohtu.

Ringlevate lümfoblastide arvu vähenemine on sageli üsna märgatav ja sageli on pärast ravi algust leukotsüütide arv normaalne või liiga väike. See võib olla seotud kusihaape taseme märkimisväärse tõusuga seerumis. Tekkida võib kusihaape nefropaatia. Ravi mõju jälgimiseks tuleb hoolikalt jälgida perifeerset vererakkude arvu ja patsiendi luuüdi.

Hüperammoneemia

Asparaginaas soodustab asparagiini ja glutamiini kiiret konversiooni aspartaathappeks ja glutamaathappeks, kus ammoniaak on mõlema reaktsiooni ühine kõrvalprodukt (vt lõik 5.1). Seega võib asparaginaasi intravenoosne manustamine põhjustada seerumi ammoniaagitaseme kiiret manustamisjärgset tõusu.

Hüperammoneemia sümptomid on oma olemuselt tihti mööduvad ja võivad olla järgmised: iiveldus, oksendamine, peavalu, pearinglus ja lööve. Rasketel juhtudel võib kujuneda entsefalopaatia koos maksafunktsiooni kahjustusega või ilma selleta, eriti eakatel täiskasvanutel, ja see võib olla eluohtlik või surmav. Kui esinevad hüperammoneemia sümptomid, tuleb ammoniaagi väärtusi tähelepanelikult jälgida.

Kontratseptsioon

Oncaspar'i ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Oncaspar'i ravi lõppu tuleb kasutada efektiivseid mittesuukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamine ei ole rasestumise ärahoidmiseks aktsepteeritav meetod, kuna suukaudse rasestumisvastase vahendi ja pegaspargaasi kaudset koostoimet ei saa välistada (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes annuses, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pegaspargaasi põhjustatud seerumi valgusisalduse vähenemine võib suurendada muude valguga seotud ravimite toksilisust.

Lisaks võib pegaspargaas häirida teiste mõju avaldamiseks rakkude jagunemist vajavate ainete (nt metotratsaat) toimemehhanismi, takistades valgu sünteesi ja rakkude jagunemist.

Metotratsaat ja tsütarabiin võivad Oncaspar'iga erinevalt interakteeruda: nende varasem manustamine võib suurendada sünergiliselt pegaspargaasi toimet. Kui neid aineid manustatakse pärast pegaspargaasi, võib viimase toime vastupidiselt nõrgeneda.

Pegaspargaas võib segada teiste ravimite metabolismi ja kliirensit, tulenevalt selle toimest valgusünteesile ja maksafunktsioonile ning samuti kasutamisest kombinatsioonis teiste keemiaravi ravimitega, mille puhul on teada toime CYP ensüümidele.

Oncaspar'i kasutamine võib põhjustada hüübimisfaktorite kõikumist. See võib suurendada verejooksu ja/või tromboosi esinemise tõenäosust. Seetõttu on vajalik ettevaatus, kui samaaegselt manustatakse antikoagulante, nagu kumariin, hepariin, dipüridamool, atsetüülsalitsüülhape ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, või kui samal ajal tehakse keemiaravi metotreksaadi, daunorubitsiini või kortikosteroididega.

Kui üheaegselt manustatakse glükokortikoidide (nt prednisooni) ja pegaspargaasi, võivad hüübimisparameetrite muutused (nt fibrinogeeni langus ja antitrombiin-III defitsiit, ATIII) tugevamalt avalduda.

Võimaliku suurenenud deksametasooni ekspositsiooni tõttu võib mõlema ravimi samaaegsel kasutamisel pegaspargaas suurendada glükokortikoidide kasutamisest indutseeritud osteonekroosi tekkeriski lastel ja noorukitel, esinemissagedus on suurem eriti tüdrukutel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Vahetult eelnev või samaaegne ravi vinkristiiniga võib suurendada pegaspargaasi toksilisust. Oncaspar'i manustamine vahetult enne vinkristiini võib vähendada vinkristiini neurotoksilisust. Seetõttu tuleb toksilisuse vähendamiseks vinkristiini manustada vähemalt 12 tundi enne Oncaspar'i manustamist.

Pegaspargaasi ja suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kaudset koostoimet ei saa välistada pegaspargaasi hepatotoksilisuse tõttu, mis võib halvendada suukaudsete rasestumisvastaste vahendite hepaatilist kliirensit. Seega ei ole soovitatav Oncaspar'i kasutamine samal ajal koos suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega. Fertiilses eas naistel tuleks kasutada muud meetodit kui suukaudsed rasestumisvastased vahendid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Samaaegne vaktsineerimine elusvaktsiinidega võib suurendada raskete infektsioonide ohtu, mis on seotud pegaspargaasi immunosupressiivse aktiivsuse, juba esineva haiguse ja kombineeritud keemiaraviga (vt lõik 4.4). Elusvaktsiinidega tuleks seetõttu vaktsineerida mitte varem kui 3 kuud pärast kogu leukeemiaravi lõppu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast Oncaspar'i ravi lõppu peavad mehed ja naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudsed rasestumisvastased vahendid ei ole sellises kliinilises olukorras piisavalt usaldusväärsed, kuna suukaudse rasestumisvastase vahendi ja pegaspargaasi kaudset koostoimet ei saa välistada. Fertiilses eas naistel tuleks kasutada muud meetodit kui suukaudsed rasestumisvastased vahendid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

L-asparaginaasi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal ning Oncaspar'i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Reproduktiivse uuringuid pegaspargaasiga pole loomadel tehtud, kuid loomkatsed L-asparaginaasiga on näidanud teratogeensust (vt lõik 5.3). Selle ja farmakoloogiliste omaduste tõttu ei tohi Oncaspar'i raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pegaspargaasiga.

Imetamine

Pole teada, kas pegaspargaas eritub rinnapiima. Farmakoloogiliste omaduste tõttu ei saa riski rinnapiima saavatele vastsündinutele/imikutele välistada. Ettevaatusena tuleb rinnaga toitmine lõpetada Oncaspar'i ravi ajal ja seda ei tohi enne Oncaspar'i ravi lõppu uuesti alustada.

Fertiilsus

Pegaspargaasi toime kohta fertiilsusele ei ole uuringuid tehtud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Oncaspar'il on tugev mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Oncaspar'i ja teiste keemiaravi preparaatidega ravitud patsientidel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: unisus, segasus, pearinglus, minestus, krambid.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega, kui nad saavad Oncaspar'i ja kui neil tekivad need või muud kõrvaltoimed, mis võivad halvendada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed on koondatud uuringute andmetest ja Oncaspar'i turuletulekujärgse kogemuse põhjal ägeda lümfoblastse leukeemia patsientidel. Ohutusprofiil põhineb prospektiivsetel randomiseeritud kontrolliga avatud mitmekeskuselistel uuringutel, kus Oncaspar'it manustati võrdlusravina intravenoosselt annuses 2500 Ü/m² (uuringud DFCI 11-001 ja AALL07P4). Peale selle võeti ohutusprofiili määramisel arvesse ka need uuringud, kus Oncaspar'it manustati intramuskulaarselt (uuringud CCG-1962 ja CCG-1991) (vt lõik 5.1).

Oncaspar'i kõige sagedasemad kõrvaltoimed (täheldatud vähemalt kahes uuringus ja esinemissagedus on > 10%) olid järgmised:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, aktiveeritud osalise trombotoplastiini aja pikenemine, hüpertriglütserideemia, hüperglükeemia ja febrilne neutropeenia.

Oncaspar'i kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed (raskusaste 3 või 4) uuringutest DFCI 11-001 ja AALL07P4 sagedusega > 5% olid järgmised:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine, febrilne neutropeenia, hüperglükeemia, lipaasi aktiivsuse suurenemine ja pankreatiit.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed ja nende esinemissagedused on toodud tabelis 1. Sagedused on määratletud järgmise põhimõtte alusel: väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100), harv (≥1/10000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, millest on seoses Oncaspar'i raviga teatatud

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: infektsioonid, sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage: febrilne neutropeenia Sage: aneemia, koagulopaatia Teadmata: lümfotsütopeeniline
Immuunsüsteemi häired	Väga sage: ulitundlikkus, urtikaaria, anafülaktiline reaktsioon Teadmata: anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage: vähenenud söögiisu, hüperglükeemia Sage: hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia Teadmata: diabeetiline ketoatsidoos, hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Teadmata: segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage: krambid, perifeerne motoorne neuropaatia, minestus Harv: pöörva tagumise leukoentsefalopaatia sündroom Teadmata: unisus, treemor*
Vaskulaarsed häired	Väga sage: emboolia** Sage: tromboos***

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
	Teadmata: tserebrovaskulaarne seisund, hemorraagia, ülemise sagitaalse siinuse tromboos
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: hüpoksia
Seedetrakti häired	Väga sage: pankreatiit, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus
	Sage: oksendamine, stomatiit, astsiit
	Harv: nekrotiseeriv pankreatiit, hemorraagiline pankreatiit
	Teadmata: pankrease pseudotsüst, parotiit*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage: lööve
	Teadmata: toksiline epidermaalne nekrolüüs*
Maksa ja sapiteede häired	Sage: hepatotoksilisus, rasvmaks
	Harv: maksanekroos, ikterus, kolestaas, maksapuudulikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage: vähenenud söögiisu, hüperglükeemia Sage: hüperlipideemia, hüperkolesteroleemia Teadmata: diabeetiline ketoatsidoos, hüpoglükeemia
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: jäsmevalu
	Teadmata: osteonekroos (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata: äge neerupuudulikkus*
Üldised häired ja manustamiskoha seisundid	Teadmata: palavik
Uuringud	Väga sage: kaalulangus, hüpoalbumineemia,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüpertriglütserideemia, vere fibrinogeenitaseme langus, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine Sage: pikenenud protrombiini aeg, INR-i tõus, hüpokaleemia, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, hüpofibrinogeneemia, gammaglutamüültransferaasi väärtuse suurenemine Teadmata: vere ureatase suurenemine, pegaspargaasivastased antikehad, neutrofiilide arvu vähenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, hüperammoneemia

* Kõrvaltoimeid on täheldatud teiste sama klassi asparaginaasidega

** Uuringus DFCI 11-001 esines kopsude trombemboolia, venoosse tromboosi, jäsme venoosse tromboosi ja pindmise tromboflebiidi juhte

*** Legend: *KNS-i tromboos

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Asparaginaasiraviga seoses on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Kuigi neid pole seostatud konkreetselt pegaspargaasi kasutamisega, võivad need Oncaspar'i kasutamisel ilmneda:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Oncaspar võib põhjustada kergelt kuni mõõdukat müelosupressiooni ning mõjutada kõiki kolme vereraku liini. Ligikaudu pooled kõikidest rasketest verejooksudest ja tromboosidest mõjutavad aju veresooni ja võivad põhjustada nt insulti, krambihooogu, peavalu või teadvuse kaotust.

Närvisüsteemi häired

Oncaspar võib põhjustada kesknärvisüsteemi häireid, mis avalduvad krampidena, harvem segasusseisundi ja unisusena (kergete teadvushäiretena).

Harvadel juhtudel võib ilmneda pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud sõrmede kergelt värisemist.

Seedetrakti häired

Ligikaudu pooltel patsientidest tekivad kerged kuni mõõdukad seedetrakti reaktsioonid, nagu isutus, iiveldus, oksendamine, kõhukrambid, kõhulahtisus ja kaalulangus.

Sageli võib esineda äge pankreatiit. Üksikutel juhtudel on teatatud ka pseudotsüstide moodustumisest (kuni neli kuud pärast viimast ravi).

Hemorraagiline või nekrotiseeriv pankreatiit esineb harva. L-asparaginaasiga ravimisel on teatatud ühest pankreatiidi juhtumist koos samaaegse ägeda parotiidiga. Üksikutel juhtudel on teatatud hemorraagilisest või nekrotiseerivast pankreatiidist, mis on lõppenud surmaga. Seerumi amülaasisisaldus võib suureneda Oncaspar'i ravi ajal ja ka pärast seda.

Neerude ja kuseteede häired

Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus L-asparaginaasi sisaldavate raviskeemide kasutamisel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Nahal võivad avalduda allergilised reaktsioonid. L-asparaginaasiga seoses on kirjeldatud ühte toksilise epidermaalse nekrolüüsi (Lyelli sündroomi) juhtumit.

Endokriinsüsteemi häired

Sageli täheldatakse muutusi pankrease endokriinses funktsioonis, mis avaldub peamiselt hälbinud glükoosi ainevahetusena. Kirjeldatud on nii diabeetilist ketoatsidoosi kui ka hüperosmolaarset hüperglükeemiat, mis enamasti allub insuliini manustamisele.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Täheldatud on seerumi lipiiditaseme muutust ja väga sagedased on muutused seerumi lipiidiväärtustes, enamasti ilma kliiniliste sümptomiteta.

Sageli ilmneb seerumi urea tõus, mis ei sõltu annusest ja on peaaegu alati märk prerenaalsest metaboolsest häirest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Pärast süstimist võib ilmned pürektsia, mis taandub tavaliselt iseenesest.

Immuunsüsteemi häired

Tuvastatud on pegaspargaasile spetsiifilisi antikehasid, mis aeg-ajalt on olnud seotud ülitundlikkusreaktsioonidega. Samuti on registreeritud kliinilist efektiivsust vähendavaid neutraliseerivaid antikehi.

Ravi ajal võivad ilmned ülitundlikkusreaktsioonid Oncaspar'i suhtes, sealhulgas eluohtlik anafülaksia, angioödem, huulte turse, silma turse, erüteem, vererõhu langus, bronhospasm, düspnoe, pruuritus ja lööve (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Maksa parameetrite muutumine on sage. Sageli täheldatakse annusest sõltumatut seerumi transaminaaside ja seerumi bilirubiini tõusu.

Sageli võib esineda rasvmaks. Harva on teatatud kolestaasist, ikterusest, maksarakkude nekroosist ja maksapuudulikkusest, mis on lõppenud surmaga.

Häiritud valgusüntees võib põhjustada seerumi valkude vähenemist. Ravi ajal väheneb enamikul patsientidest annusest sõltumatult seerumi albumiin.

Oncaspar'i kõrvaltoimed sarnanevad kõrvaltoimetega, mille esinemist on täheldatud pegüleerimata L-asparaginaasi (nt kolibakteri asparaginaasi) kasutamisel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Oncaspar'i puhul on esinenud eksliku üleannustamise juhtumeid. Üleannustamise järel on täheldatud maksaensüümide hulga suurenemist, löövet ja hüperbilirubineemiat. Üleannustamise korral pole olemas kindlat farmakoloogilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsiente kõrvaltoimete märkide ja sümptomite suhtes hoolega jälgida ning kasutada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ja immunomoduleerivad ained, teised kasvjavastased ained, ATC-kood: L01XX24

Toimemehhanism

L-asparaginaasi toimemehhanism on aminohappe L-asparagiini ensümaatilise lõustumine aspartaamhappeks ja ammoniaagiks. L-asparagiini kadu veres pärsib valgusünteesi, DNA ja RNA sünteesi, eriti leukeemilistes blastides, mis ei suuda L-asparagiini sünteesida, ja seetõttu toimub apoptoos.

Normaalsed rakud seevastu suudavad L-asparagiini sünteesida ja on vähem mõjutatud selle kiirest vähenemisest ensüüm L-asparaginaas ravi ajal. Pegülatsioon ei muuda L-asparaginaasi ensümaatilisi omadusi, kuid mõjutab ensüümi farmakokineetikat ja immunogeensust.

Farmakodünaamilised toimed

L-asparagiini antileukeemiline toime on seotud L-asparagiini püsiva puudumisega veres ja liigvoris. Oncaspar'i farmakodünaamilist toimet hinnati pärast intramuskulaarset (uuring CCG-1962) ja intravenoosset manustamist (AALL07P4).

Uuringus CCG-1962 hinnati Oncaspar'i farmakodünaamilist toimet asparagiini korduvate mõõtmistega seerumis (n = 57) ja liigvoris (n = 50) äsja diagnoositud standardriskiga ägedat lümfoblastset leukeemiat (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) põdeval lapsel, kes said intramuskulaarselt kolm annust Oncaspar'it (2500 ühikut/m² kehapindala kohta), üks ravi alustamisel ja kaks viivitusega ravi intensiivses faasis. Seerumi asparagiinitaseme langus ilmnes neljandaks päevaks pärast esimest ravi alustamise annust ja saavutas oma selge miinimumi kümnendaks päevaks pärast manustamist. Seerumi asparagiinitasemed suurusega 1 µM püsisid ligikaudu kolm nädalat. Asparagiinitase langes < 3 µM, kui asparaginaasi aktiivsus oli > 0,1 Ü/ml. Liigvori ravieelne asparagiinisaldus 2,3 µM langes väärtuseni 1,1 µM seitsmendaks päevaks ja väärtuseni 0,6 µM 28. päevaks pärast ravi alustamist (vt Kliiniline efektiivsus ja ohutus).

Uuringus AALL07P4 hinnati Oncaspar'i farmakodünaamilist toimet 47 hinnataval isikul, kellel oli kõrge riskiga B-eellasrakuline äge lümfoblastne leukeemia ja kes said Oncaspar'i intravenoossed annused väärtuses 2500 Ü/m² kehapindala kohta ravi alustamise ja konsolideerimise faasis. Plasma L-asparagiini tasemed langesid allapoole analüüsi tuvastuspiiri 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist ja pärast Oncaspar'i esimest konsolideerimisannust ning puudulikkus kestis ligikaudu kaks nädalat. Asparagiini tasemed liigvoris langesid neljandaks päevaks pärast ravi alustamist ning neid polnud enamjaolt võimalik määrata 18. päeval pärast manustamist.

Tuginedes nende kahe uuringu tulemustele, tagab intramuskulaarselt (CCG-1962) ja intravenoosselt (AALL07P4) manustatud Oncaspar annuses 2500 Ü/m² kehapindala kohta L-asparagiini puudulikkuse püsimise ligikaudu kaheks nädalaks pärast manustamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Oncaspar'i efektiivsust ja ohutust hinnati kolme kliinilise uuringu alusel, kus Oncaspar'it süste- või infusioonilahust kasutati esimese rea ravimina ALL-i korral: uuringus CCG-1962 standardse riskiga ALL-iga patsientidel, uuringus AALL07P4 suure riskiga ALL-iga patsientidel ja uuringus DFCI 11-001 nii standardse kui ka suure riskiga ALL-iga patsientidel.

Oncaspar'i efektiivsus põhines kokku 94 ALL-i diagnoosiga patsiendil, kellel oli diagnoositud retsidiveeruv / raskesti ravitav hematoloogiline haigus ja eelnev kliiniline allergiline reaktsioon natiivse *E. coli* L-asparaginaasile ning kes osalesid kuues avatud uuringus [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 ja ASP-001C/003C].

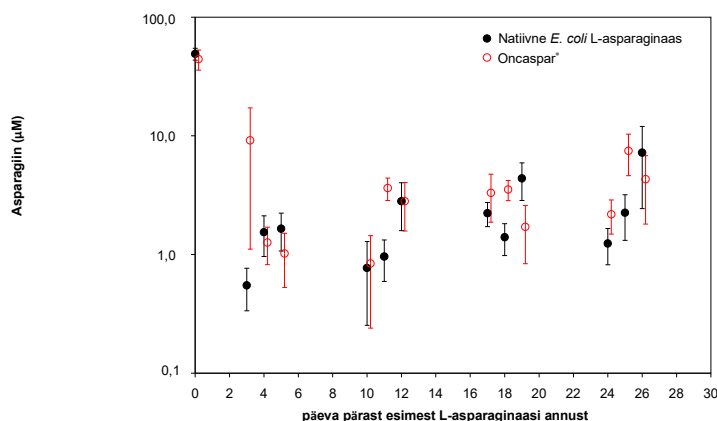
Esimene valik (natiivse *E. Coli* L-asparaginaasi suhtes mitteülitundlikud ALL-i patsiendid)

Oncaspar'i ohutust ja efektiivsust hinnati avatud meetodil läbiviidavas mitmekeskuselises randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus (uuring CCG-1962). Selles uuringus randomiseeriti 118 varem ravimata standardriskiga ALL-i põdevat last vanuses 1–9 aastat 1:1 Oncaspar'i või natiivse *E. coli* L-asparaginaasi ravile kombineeritud ravi osana. Oncaspar'it manustati intramuskulaarselt annuses 2500 ühikut/m² kehapindala kohta 3. päeval 4-nädalase induktsioonravi faasis ja 3. päeval kummagi 8-nädalase viivitusega intensiivistamise (*Delayed Intensification*, DI) faasis. Natiivse *E. coli* L-asparaginaasi manustati intramuskulaarselt annuses 6000 ühikut/m² kehapindala kohta kolm korda nädalas, kokku 9 annust induktsioonravi ajal ja 6 annust iga viivitusega intensiivistamise faasi käigus.

Esmane efektiivsuse määramine põhines sarnase asparagiini kaotuse (ulatuse ja kestuse) demonstreerimisel Oncaspar'i ja natiivse *E. coli* L-asparagiini rühmades. Protokollis määratud eesmärk oli asparagiini kao saavutamine seerumi kontsentratsioonis ≤ 1 µM. Selle kao tasemega patsientide proportsioon oli protokollis määratud ajahetkedel 2 uuringurühma vahel sarnane ravi kõigis 3 faasis.

Kõigis ravi faasides vähenesid seerumi asparagiini kontsentratsioonid 4 päeva jooksul esimese asparaginaasi annuse manustamisest ravifaasis ja jäid madalaks ligikaudu 3 nädalaks nii Oncaspar'i kui ka natiivse *E. coli* L-asparaginaasi rühmas. Seerumi asparagiini kontsentratsioonid induktsioonifaasi ajal on näidatud joonisel 1. Seerumi asparagiini kao mustrid 2 viivitusega intensiivistamise faasi käigus sarnanevad seerumi asparagiini kao mustrile induktsioonifaasis.

Joonis 1: keskmine (\pm standardviga) seerumi asparagiin uuringu CCG-1962 induktsioonifaasis



Märkus: Oncaspar'i (intramuskulaarselt 2500 ühikut/m² kehapindala kohta) manustati 3. päeval 4-nädalase induktsioonravi faasis. Natiivse *E. coli* L-asparaginaasi

(intramuskulaarselt 6000 ühikut/m² kehapindala kohta) manustati 3 korda nädalas, kokku 9 annust induktsiooni ajal.

Seljaajuvedeliku asparagiini kontsentratsioonid määrati 50 patsiendil induktsioonravi faasi ajal. Seljaajuvedeliku asparagiin vähenes keskmisest ravieelsest kontsentratsioonist 3,1 µM kontsentratsioonini 1,7 µM 4. ± 1 päeval ja kontsentratsioonini 1,5 µM 25. ± 1 päeval pärast Oncaspar'i manustamist. Need leiud sarnanesid natiivse *E. coli* L-asparaginaasi ravirühmas täheldatud leidudega.

Sündmusevaba elulemus (*Event-Free Survival*, EFS) Oncaspar'i ja natiivse *E. coli* L-asparaginaasi rühmade puhul on võetud kokku tabelis 2; uuringus CCG-1962 ei kavandatud EFS-i määrade erinevuste hindamist.

Tabel 2: sündmusevaba elulemuse määr 3, 5 ja 7 aasta pärast (uuring CCG-1962)

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

Uuringus CCG-1962 olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed infektsioonid, sealhulgas kaks eluohtlikku infektsiooni (ühel patsiendil kummaski rühmas). Üldiselt olid 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus ja tüübid kahes ravirühmas sarnased. Kahel patsiendil Oncaspar'i rühmas oli allergilisi reaktsioone viivitusega intensiivistamise (DI) DI nr 1 ajal (1. astme allergiline reaktsioon ja 3. astme urtikaaria).

Tehti pilootuuring äsja diagnoositud 1 kuni < 31 aastastel patsientidel, kes põdesid kõrge riskiga B-eellasrakulist ALL-i (uuring AALL07P4). See oli avatud kontrollitud randomiseeritud uuring, milles võrreldi uuritava pegüleeritud asparaginaasi saadust Oncaspar'iga polü-kemoterapia komponendina ALL-i esimese rea ravi käigus. Leukotsüütide kriteeriumid (*White blood cell*, WBC) olid: a) vanuses 1 – 10 aastat: WBC ≥ 50000/ µ L; b) vanuses 10 – 30 aastat: igasugune WBC; c) enne steroidravi: igasugune WBC. Patsientidele ei lubatud eelnevat tsütotoksilist keemiaravi, välja arvatud steroidid ja intratekaalne tsütarabiin. Selles uuringus osales kokku 166 patsienti; 54 patsienti randomiseeriti raviks 2500 Ü/m² kehapindala kohta Oncaspar'iga ja 111 patsienti randomiseeriti raviks uuritava pegüleeritud asparaginaasi saadusega. Oncaspar'it manustati intravenoosselt annuses 2500 ühikut/m² kehapindala kohta induktsioonravi, konsolideerimise, viivitusega intensiivistamise ja vahepealse säilituse faasides kõrge riskiga ALL-i põdevatel patsientidel, kes said täiendavat Berlin-Frankfurt-Munsteri ravi. Oncaspar'i ravi saavas rühmas olevate patsientide osakaal, kellel on minimaalse residuaalse haiguse näitaja (MRD) negatiivse väärtusega (< 0,1% leukeemilisi rakke luuüdis) 29. päeval pärast ravi alustamist, oli 80% (40/50). 4 aasta möödudes olid EFS ja üldine elulemus (*overall survival*, OS) Oncaspar'i ravirühmas vastavalt 81,8% [95% CI 62,9–91,7%] ja 90,4% [95% CI 78,5–95,9%]. Üldiselt oli Oncaspar'it saavas rühmas ülitundlikkuse tase 5,8%, anafülaktilisi reaktsioone oli 19,2% ja pankreatiiti 7,7%. Febrilise neutropeenia 3. või kõrgemat astet esines 15,4%.

Uuring DFCI 11-001, mille viis läbi Dana-Farberi vähiinstituut (DFCI), on käimasolev aktiivse kontrolliga randomiseeritud mitmekeskuseline intravenoosse uuritava pegüleeritud asparaginaasi saaduse ja Oncaspar'i võrdlemise uuring, milles uuritakse 1 kuni < 22 aasta vanuseid lapsi ja noorukeid, kellel on värskest diagnoositud ALL, mida ravitakse DFCI ALL-i konsortsiumi alusraviga. Kokku randomiseeriti 239 patsienti, kellest 237 raviti uuringuravimiga (146 mees- ja 91 naissoost patsienti), kellest omakorda 119 patsienti (115 ALL-i diagnoosiga) raviti Oncaspar'iga annuses 2500 Ü/m². Ravimit manustati induktsioonil (7. päev) ja seejärel iga kahe nädala möödumisel, mis tegi kokku 30 nädalat induktsioonijärgset ravi. Patsientide randomiseerimine stratifitseeriti olenevalt ohurühmast (standardne / kõrge / väga kõrge oht), kuhu kuulusid nii B- kui ka T-rakulise ALL-i juhud.

Oncaspar'i rühma patsientide osakaal, kelle hinnatav madal induktsiooni lõpu puhune MRD (haiguse tuvastamine < 0,001) 32. päeval oli 87,9% (80/91). Sündmusevaba elulemuse määr (EFS) ühe aasta möödumisel oli 98,0% [95% CI 92,3–99,5]; üldine elulemus (OS) oli selles uuringus 100% [95% CI 100–100].

Natiivse *E. coli* L-asparaginaasi suhtes ülitundlikud ALL-i põdevad patsiendid

Kuus avatud uuringut hindasid Oncaspar'it retsidiveeruvate / raskesti ravitavate hematoloogiliste haiguste ravis. Nendes uuringutes kasutati Oncaspar'it kokku 94 ALL-i diagnoosiga patsiendil, kellel oli eelnev kliiniline allergiline reaktsioon natiivse *E. coli* L-asparaginaasile. Üks patsient sai Oncaspar'i intravenoosselt annustes 250 ja 500 ühikut/m² kehapindala kohta. Ülejäänud patsiente raviti annusega 2000 ja 2500 Ü/m² kehapindala kohta, mida manustati intramuskulaarselt või intravenoosselt. Patsiendid said Oncaspar'it monoterapiiana või kombinatsioonis polükemoterapiaga. Viie uuringu peale kokku, mida analüüsiti 65 ALL-i patsiendi põhjal, kellele manustati Oncaspar'it, kasutades kogu uuringu vältel kõrgeimat ravivastust, täheldati täielikku remissiooni 30 patsiendil (46%), osalist remissiooni 7 patsiendil (11%) ja hematoloogilist paranemist 1 patsiendil (2%). Teises uuringus, kus Oncaspar'it manustati 29 ülitundlikule ALL-i patsiendile, hinnati 11 patsiendi ravivastust induktsioonravi ajal. Neist 3 patsiendi (27%) puhul saavutati täielik remissioon, 1 patsiendil (9%) oli osaline remissioon, 1 patsiendil (9%) oli hematoloogiline paranemine ja 2 patsiendi (18%) puhul oli näha ravitoimet. Ravitoimet defineeriti kui kliinilist paranemist, mis ei vastanud muude kasulike tulemuste kriteeriumidele. Säilitusfaasi ajal hinnati 19 patsienti, kellest 17 (89%) saavutasid täieliku remissiooni ja 1 patsiendi (5%) puhul oli näha ravitoimet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Oncaspar'i farmakokineetilised omadused põhinesid asparaginaasi toimel, mida mõõtis ensüümanalüüs pärast intramuskulaarset (CCG-1962) ja intravenoosset (AALL07P4, DFCI 11-001) manustamist.

Uuringus CCG-1962 saavutas keskmine asparaginaasi aktiivsus oma tippväärtuse 1 Ü/ml viiendal päeval pärast süsti. Keskmine poolväärtusaeg pärast absorptsiooni süstekohast oli 1,7 päeva ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 5,5 päeva. Stabiilse oleku jaotusruumala ja kliirens olid vastavalt 1,86 l/m² ja 0,169 l/m² päevas.

Uuringus AALL07P4 arvutati farmakokineetilised parameetrid pärast üksikut induktsiooniaegset intravenoosset annust 2500 Ü/m² mittekompartmentse farmakokineetilise analüüsiga järjestikuste vereplasma proovide alusel ning selle tulemused on toodud tabelis 3 (vt lõik 5.1). Oncaspar'i C_{max} ja AUC olid madalamad meessool, suurema KMI-ga uuritavatel ja > 10 aasta vanustel uuritavatel. Induktsiooni ajal pärast Oncaspar'i üksikut intravenoosset annust 2500 Ü/m², püsis asparaginaasi aktiivsus ≥ 0,1 Ü/ml kuni 18 päeva annustamise järel 95,3% uuritavastest.

Tabel 3: farmakokineetilised omadused pärast Oncaspar'i üksikut intravenoosset annust 2500 Ü/m² kehapindala kohta induktsiooni ajal (N = 47; uuring AALL07P4)

Farmakokineetilised parameetrid	Aritmeetiline keskmine (SD)
C _{max} (mÜ/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (h)*	1,25 (1,08, 5,33)†
AUC _{0-t} (mÜ·päev/ml)*	14 810 (3555)
AUC _{0-∞} (mÜ·päev/ml)‡	16 570 (4810)
t _{1/2} (päev)‡	5,33 (2,33)
CL (L/päev)‡	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l)‡	1,95 (1,13)

* N = 47 hinnatavad uuritavad.

† Mediaan (10. ja 90. protsentil).

‡ N = 46 hinnatavad uuritavad.

Uuringus DFCI 11-001 hinnati asparaginaasi aktiivsust pärast Oncaspar'i üksikut intravenoosset annust 2500 Ü/m² kehapindala kohta induktsiooni ajal ning seejärel iga kahe nädala möödumisel (vt lõik 5.1). Induktsiooni ajal püsis asparaginaasi aktiivsus plasmas $\geq 0,1$ Ü/ml 93,5% uuritavatest 18 päeva pärast manustamist. Induktsioonijärgses faasis säilitati asparaginaasi aktiivsus miinimumil 0,4 Ü/ml 100% uuritavatest nädalatel 7 kuni 25. Need tulemused viitavad sellele, et kui Oncaspar'i annusega 2500 Ü/m² kehapindala kohta manustatakse üksiku või iga kahe nädala tagant korduva annusena, säilitatakse kliiniliselt oluline asparaginaasi aktiivsus kogu annustamisintervalli jooksul (st kaks nädalat).

Äsja diagnoositud ALL-i patsiendid said Oncaspar'it ühekordse intramuskulaarse süstena (2500 Ü/m² kehapindala kohta) või natiivset asparaginaasi *E. coli*'st (25000 Ü/m² kehapindala kohta) või *Erwinia*'st (25000 Ü/m² kehapindala kohta). Oncaspar'i plasma eliminatsiooni poolestusaeg oli statistiliselt oluliselt pikem (5,7 päeva) kui plasma eliminatsiooni poolestusaeg *E. coli*'st (1,3 päeva) ja *Erwinia*'st (0,65 päeva) pärinevate natiivsete asparaginaaside puhul. Leukeemiarakkude viivitamatu surm *in vivo* oli rodamiini fluorestsentsi abil mõõdetuna kõigi kolme L-asparaginaasi preparaadi puhul sama.

Mitme relapsiga ALL-i patsiente raviti induktsioonravi käigus Oncaspar'i või *E. coli*'st pärineva natiivse asparaginaasiga. Oncaspar'it manustati annuses 2500 Ü/m² keha pindala kohta intramuskulaarselt induktsiooni 1. ja 15. päeval. Oncaspar'i plasma keskmine poolestusaeg oli mitte-ülitundlikel patsientidel 8 päeva (AUC 10,35 Ü/ml/päevas) ja ülitundlikel patsientidel 2,7 päeva (AUC 3,52 Ü/ml/päevas).

Patsientide erirühmad

Kontrolliga uuringud polnud disainitud Oncaspar'i farmakokineetika formaalseks hindamiseks patsientide erirühmades. Oncaspar'i populatsioonipõhise farmakokineetika hindamine, mis tugines uuringute AALL07P4 (intravenoosne), DFCI 11-001 (intravenoosne) ja CCG-1962 (intramuskulaarne) andmetele, tuvastas, et kliirens (lineaarne ja küllastuv) kasvas ligikaudu proportsionaalselt kehapinnaga ning jaotusruumala kasvas natuke proportsionaalsemalt kehapinnaga. Selles analüüsis ei tuvastatud ühtegi statistiliselt olulist erinevust farmakokineetilistes omadustes mees- ja naissoost uuritavate vahel.

Neeru- ja maksafunktsiooni vähenemise mõju Oncaspar'i farmakokineetikale pole hinnatud. Kuna pegaspargaas on suure molekulkaaluga valk, ei eritu see neerude kaudu ning neerupuudulikkusega patsientidel ei ole Oncaspar'i farmakokineetika muutusi ette näha.

Kuna Oncaspar'i ainevahetuse eest vastutavad proteolüütilised ensüümid on jaotunud kõikidesse kudedesse, pole maksa täpne roll teada; kuid maksafunktsiooni vähenemine ei tekita Oncaspar'i kasutamisel eeldatavasti kliiniliselt olulisi probleeme.

Eakate patsientide kohta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakokineetilist/farmakodünaamilist mittekliinilist ühilduvust Oncaspar'i kahe farmatseutilise vormi, süste- või infusioonilahuse ja lahusepulbri, vahel näidati koertel pärast üht ja korduvat intravenoosset annustamist (500 Ü/kg). Allpool nimetatud uuringud viidi läbi süste- või infusioonilahust kasutades.

Äge toksilisus

Hiirtel põhjustas vaid väga suurte pegaspargaasi annuste (25000–100000 Ü/kg) ühekordne intraperitoneaalne manustamine surma 14%-l kõikidest ravimit saanud hiirtest. Samade annuste juures täheldati kergemat hepatotoksilisust. Kõrvaltoimed olid kehakaalu langus, piloereksioon ja vähenenud aktiivsus. Põrna kaalu vähenemine võib olla märk ravi immunosupressiivsest toimest.

Pegaspargaasi talusid hästi nii rotid kui ka koerad, kui seda manustati intravenoosselt ühekordse annusena kuni 500 Ü/kg kehakaalu kohta.

Korduvtoksilisus

4-nädalase uuringu käigus vähenes rottidel, kellele manustati raviks intraperitoneaalselt 400 Ü/kg/ööpäevas pegaspargaasi, toidu tarbimine ja kehakaal võrreldes kontrollrühmaga.

3 kuu pikkuses uuringus tekkisid hiirtel intraperitoneaalselt või intramuskulaarselt manustatud pegaspargaasi annustega kuni 500 Ü/kg kerged hepatotsellulaarsed muutused ainult kõrgeima intraperitoneaalse annuse puhul.

Ajutiselt vähenenud kehakaalu tõusu ja ajutist leukotsüütide koguarvu vähenemist täheldati koertel, keda raviti 2 nädala jooksul pegaspargaasi annusega 1200 Ü/kg nädalas. Ühel neljast koerast ilmnis ka seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaasi aktiivsuse suurenemine.

Immunogeensus

Ühtegi immunoloogilist vastust ei tuvastatud 12-nädalases uuringus hiirtega, milles pegaspargaasi manustati kord nädalas annuses 10,5 Ü/hiire kohta intramuskulaarselt või intraperitoneaalselt.

Reproduktiivtoksilisus

Reproduktiivtoksilisuse uuringuid ei ole pegaspargaasiga läbi viidud.

Embrüotoksilisuse uuringud L-asparaginaasiga on näidanud potentsiaalset teratogeensust rottidel, keda raviti tiinuse 6. kuni 15. päeval teratogeensete mõjude suhtes toimeaine täheldatava toimeteta annusega (*No Observed Effect Level*, NOEL) 300 Ü/kg intravenoosselt. Küülikute puhul olid annuste 50 või 100 Ü/kg intravenoosel manustamisel 8. ja 9. tiinusepäeval tagajärjeks kaasasündinud väärearengutega elujõulised looted: väärtust NOEL pole määratud. Terapeutilises vahemikus annustega täheldati mitmeid väärearenguid ja loote surma põhjustavat mõju. Uuringuid mõju kohta fertiilsusele ning peri- ja postnataalsele arengule pole läbi viidud.

Kartsinogeensus, mutageensus, fertiilsus

Pikaajalisi kartsinogeensuse uuringuid või uuringuid mõju kohta loomade fertiilsusele ei ole pegaspargaasiga läbi viidud.

Pegaspargaasi mutageensust ei täheldatud Ames katse käigus *Salmonella typhimuriumi* tüvedega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumfosfaatheptahüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Naatriumkloriid
Sahharoos
Naatriumhüdrokksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal:
3 aastat.

Valmistatud lahus

Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus püsisin tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Kui lahustamismeetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus püsisin tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Valmistatud ja lahjendatud ravimi säilitustingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi kvartsklaasist viaal, millel on kloorbutüülelastomeerist kork ja 20 mm alumiiniumist eemaldatav tihend, sisaldab 3750 Ü pegaspargaasi.

Pakendi suurus 1.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja muuks käsitlemiseks

See ravim võib põhjustada kokkupuutel ärritust. Seetõttu tuleb pulbrit käsitseda ja manustada erilise ettevaatusega. Auru sissehingamist ja kokkupuudet naha ning limaskestadega, eriti silmadega, tuleb vältida. Kui ravim satub silma, nahale või limaskestadele, loputage neid kohe rohke veega vähemalt 15 minuti jooksul.

Oncaspar[®]it tuleb manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist. Pulber tuleb enne manustamist lahustada 5,2 ml süsteveega (vt lõik 4.2).

Käsitsemisjuhised

1. Personal peab läbima ravimi käsitlemise ja manustamise koolituse (rasedad töötajad ei tohi selle ravimiga töötada).
2. Kasutada tuleb aseptilist tehnikat.
3. Järgida tuleb antineoplastiliste ainete nõuetekohase käsitlemise protseduure.
4. Oncaspar[®]i käsitlemisel on soovitatav kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid ja kaitserõivaid.
5. Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatavad esemed, sh kindad, tuleb panna ohtlike jäätmete kotti kõrgel temperatuuril tuhastamiseks.

Lahuse valmistamine

1. 5,2 ml süstevett süstitakse viaali, kasutades süstalt ja nõela suurusega 21G.
2. Viaali tuleb õrnalt pöörata, kuni pulber on lahustunud.
3. Lahustunud pulber peab olema selge ja värvitu ega tohi sisaldada silmaga nähtavaid osakesi. Mitte kasutada, kui lahus on hägune või kui on moodustunud sade. Mitte raputada.
4. Lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul pärast lahustamist, kui seda säilitatakse temperatuuril kuni 25 °C.

Manustamine

1. Süstitavaid ravimeid tuleb kontrollida enne manustamist osakeste suhtes ning kasutada tohib ainult selget ja värvitut lahust, milles puuduvad silmaga nähtavad osakesed.

2. Ravimit tuleb manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt. Lahus tuleb manustada aeglaselt. Intramuskulaarsel süstimisel ei tohi maht ületada 2 ml laste ja noorukite puhul ning 3 ml täiskasvanute puhul.
Intravenoossel manustamisel tuleb valmistatud lahus lahjendada 100 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses või 5% glükoosilahuses.
Lahjendatud lahust võib manustada 1 kuni 2 tunni jooksul koos juba tehtava naatriumkloriidi 9 mg/ml või 5% glükoosi infusiooniga. Mitte infundeerida Oncaspar'i manustamise ajal sama intravenoosse liini kaudu teisi ravimeid (vt lõik 4.2).
Pärast lahjendamist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui kohene kasutamine pole võimalik, võib lahjendatud lahust säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2...8 °C (vt lõik 6.3).

Hävitamine

Oncaspar on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1070/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Selleks, et kindlaks teha Oncaspar'i efektiivsus ja ohutus patsientidel, kellel on äsja diagnoositud äge lümfoblastne leukeemia, peab müügiloa hoidja esitama uuringu CAALL-F01 (prospektiivne	

Kirjeldus	Kuupäev
<p>mitmekeskuseline rühmauring) tulemused, mis hindab ALL-ga lastel ja noorukitel Oncaspar'i kasutamist esmavaliku ravis koos polükemoteraapiaga.</p> <p>Kliinilise uuringu aruanne tuleb esitada kuupäevaks</p>	<p>Detsember 2025</p>

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahus
pegaspargaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 750 Ü pegaspargaasi.
Üks 5 ml lahuseviaal sisaldab 3750 Ü.

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, naatriumkloriid,
süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahus
1 viaal, 5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne või intramuskulaarne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte kasutada, kui on moodustunud sade või kui lahus on hägune.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1070/001

1.

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahuse pulber
pegaspargaas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 3750 Ü pegaspargaasi.
Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 750 Ü pegaspargaasi (750 Ü/ml).

3. ABIAINED

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumkloriid, sahharoos, naatriumhüdrosiid ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste- või infusioonilahuse pulber
1 viaal 3750 Ü pegaspargaasiga

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne või intramuskulaarne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Pärast lahustamist tuleb lahus kohe ära kasutada.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hoiatus: käsitlemise eritingimused (vt pakendi infolehte)

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1070/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahus.
pegaspargaas
Intravenoosne või intramuskulaarne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahuse pulber.
pegaspargaas
Intravenoosne või intramuskulaarne.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3750 Ü

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahus pegaspargaas

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Oncaspar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Oncaspar'i võtmist
3. Kuidas Oncaspar'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Oncaspar'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Oncaspar ja milleks seda kasutatakse

Oncaspar sisaldab pegaspargaasi, mis on asparagiini (valkude oluline komponent, mis on vajalik rakkude elus püsimiseks) lagundav ensüüm (asparaginaas). Tavalised rakud toodavad asparagiini ise, aga teatud vähirakud seda teha ei suuda. Oncaspar langetab asparagiinitaset verevähi rakkudes ja peatab vähirakkude kasvu.

Oncaspar'it kasutatakse ägeda lümfoblastse leukeemia raviks lastel alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni ja täiskasvanutel. Äge lümfoblastne leukeemia on leukotsüütide vähi tüüp, mille puhul teatud tüüpi ebaküpsed valged verelibled (lümfoblastid) hakkavad vohama ja takistavad seeläbi funktsionaalsete verelibledete teket. Oncaspar'it kasutatakse koos teiste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Oncaspar'i võtmist

Oncaspar'it ei tohi kasutada

- Kui olete pegaspargaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on rasked maksafunktsioonihäired.
- Kui teil on kunagi olnud pankreatiit.
- Kui teil on kunagi olnud raske verejooks pärast asparaginaasi ravi.
- Kui teil on kunagi olnud trombid pärast asparaginaasi ravi.

Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni neist sümptomitest. Kui olete Oncaspar'iga ravitava lapse vanem, öelge arstile, kui lapsel esineb mõni neist sümptomitest.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Oncaspar'i võtmist pidage nõu oma arstiga. See ravim ei pruugi teile sobida järgmistel juhtudel.

- Kui teil on olnud tugevaid allergilisi reaktsioone (nt sügelus, punetus või hingamisteede turse) teistele asparaginaasi vormidele, kuna võivad ilmned tugevad allergilised reaktsioonid Oncaspar'ile.
- Kui kannatate veritsustõve all või teil on olnud raskeid trombe.
- Kui teil tekib palavik. See ravim võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks.
- Kui teil on maksapuudulikkus või kasutate muid ravimeid, mis võivad maksa kahjustada. Kui Oncaspar'it kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega, võivad maks ja kesknärvisüsteem kahjustuda.

- Kui teil esineb kõhuvalu. Oncaspar'i raviga võib kaasneda kõhunäärme põletik, mis on mõnel juhul põhjustanud surma.

See ravim võib põhjustada hüübimistegurite kõikumist ja suurendada verejooksude ja/või trombide ohte.

Turuletulekujärgselt on samaaegselt Oncaspar'it ja glükokortikoidide (nt deksametasoon) saavatel lastel ja noorukitel (esinemissagedus suurem eriti tüdrukutel) teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukahjustus).

Kui olete Oncaspar'iga ravitava lapse vanem, rääkige arstile, kui teie lapsel esineb mõni ülal loetletud seisund.

Oncaspar'i ravi ajal

Oncaspar'i manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt tunni aja jooksul pärast ravi alustamist, pöörates tähelepanu tugevate allergiliste reaktsioonide märkidele. Läheduses on olemas meditsiiniseadmed allergiliste reaktsioonide ravimiseks.

Analüüsid täiendavaks jälgimiseks

Regulaarselt analüüsitakse vere ja uriini suhkru taset, maksa ja pankrease toimimist ja tehakse muid analüüse teie tervise jälgimiseks ravi ajal ja pärast ravi, kuna see ravim võib mõjutada teie verd ja muid elundeid.

Muud ravimid ja Oncaspar

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on oluline, kuna Oncaspar võib raskendada teiste ravimite kõrvaltoimeid läbi oma toime maksale, millel on oluline roll ravimite kehast eemaldamisel. Lisaks on eriti oluline öelda oma arstile, kui võtate mis tahes järgmist ravimit:

- Immuniseerimine elusvaktsiinidega kolme kuu jooksul pärast teie leukeemiaravi lõpetamist. See suurendab raskete infektsioonide ohtu.
- Vinkristiin, teine vähiravim. Kui seda kasutada üheaegselt Oncaspar'iga, suureneb kõrvaltoimete või allergiliste reaktsioonide oht.
- ravimid, mis vähendavad vere hüübimisvõimet, näiteks antikoagulandid (nt kumariin/varfariin ja hepariin), dipüramidool, atsetüülsalitsüülhape või mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt ibuprofeen või naprokseen). Kui neid kasutada üheaegselt Oncaspar'iga, suureneb veritsushäirete oht.
- Ravimid, mille mõjumiseks on vaja rakkude jagunemist, nt metotreksaat, mida kasutatakse nii vähi kui ka artriidi raviks, võib selle ravimi toimet vähendada.
- Prednisoon, steroidravim. Kui seda kasutada üheaegselt Oncaspar'iga, suureneb mõju vere hüübimisvõimele.
- Glükokortikoidide samaaegne manustamine koos soovitatava leukeemia ravimi Oncaspar'iga, võib suurendada steroididest indutseeritud osteonekroosi (luukahjustus) teket lastel ja noorukitel, suurema esinemissagedusega eriti tüdrukutel. Seega, kui teil tekib mis tahes luuvalu uues kohas (nt valu puusas, põlves või seljas), teavitage sellest oma arsti niipea kui võimalik.
- Tsütarabiin, mida võidakse kasutada vähi raviks ja mis võib Oncaspar'i toimet häirida.

Oncaspar võib põhjustada ka maksafunktsiooni muutusi, mis võivad mõjutada teiste ravimite toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Oncaspar'it, kui olete rase, sest selle toimet raseduse ajal ei ole uuritud. Teie arst otsustab, kas teie haigus vajab ravi. Rasestumisvõimelised naised peavad Oncaspar'iga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine ei ole Oncaspar'iga ravi ajal efektiivne rasestumisvastane meetod. Küsige oma arstilt nõu parima rasestumisvastase meetodi kohta, mida kasutada. Mehed, keda

ravitakse või kelle partnerit ravitakse Oncaspar'iga, peavad samuti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Pole teada, kas pegaspargaas eritub rinnapiima. Ettevaatusena tuleb rinnaga toitmine lõpetada Oncaspar'i ravi ajal ja seda ei tohi uuesti alustada, enne kui Oncaspar'i ravi on lõppenud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui võtate seda ravimit, kuna see võib tekitada unisust, väsimust või segasust.

Oncaspar sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi ühes annuses, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Oncaspar'it võtta

Oncaspar'i ravi on teile määranud arst, kellel on vähiravimitega kogemusi. Teie arst otsustab, milline annus ravimit ja kui sageli on vajalik, tuginedes teie vanusele ja kehapindalale, mis arvutatakse pikkuse ja kehakaalu alusel.

Ravim manustatakse süstelahusena lihasesse või veeni, kui nii on sobilikum.

Kui te võtate Oncaspar'it rohkem kui ette nähtud

Kuna ravimit manustab arst, on väga ebatõenäoline, et teile antakse rohkem kui vaja.

Ebatõenäolise üleannustamise juhtumi korral jälgivad ja ravivad meditsiinitöötajad teid hoolikalt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised

Võtke oma arstiga **kohe** ühendust, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhunäärme põletik (pankreatiit) või muu haigus, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, mis võib levida teie selga, oksendamine, veresuhkru taseme tõus;
- tugev allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on lööve, sügelus, turse, hingeldus, kiired südamelöögid ja vererõhu langus;
- verehüübed;
- palavik koos madala valgevererakkude arvuga.

Sagedased (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- tugev verejooks või hematoom;
- tugev rappumine (krambihood) ja teadvuse kadu;
- raske infektsioon väga kõrge palavikuga;
- probleemid maksaga (nt naha, uriini või väljaheite värvimuutus ja maksaensüümide või bilirubiini taseme tõus).

Harva esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- maksapuudulikkus;
- ikterus;
- sapivoolu takistus (kolestaas);

- maksarakkude hävimine (maksarakkude nekroos).

Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust määrata)

- raske nahareaktsioon nimega toksiline epidermaalne nekrolüüs;
- neerufunktsiooni langus (nt uriinierituse vähenemine, jalgade ja pahklude turse);
- insult;
- raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada teadvusekadu ja olla eluohtlik (anafülaktiline šokk);
- luukahjustus (osteonekroos)

Muud

Kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga.

Väga sagedased (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- muutused kõhunäärme funktsioonis;
- kaalulangus;
- jalavalu (mis võib olla tromboosi sümptom), valu rinnus või õhupuudus (mis võib viidata verehüübele kopsus, mida nimetatakse kopsuembooliaks);
- isutus, üldine nõrkus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus
- veresuhkru sisalduse suurenemine.

Sagedased (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- erütrotsüütide arvu vähenemine;
- vedeliku kogunemine kõhukoopasse (astsiiit);
- palavik, gripilaadsed sümptomid;
- suuhaavandid;
- selja-, liigese- või kõhuvalu
- kõrge rasva- ja kolesteroolisisaldus veres; madal kaaliumisisaldus veres.

Harva esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom, mida iseloomustab peavalu, segasus, krambihood ja nägemise kadu, mis mõne aja pärast leeveneb.

Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust määrata):

- leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine;
- palavik;
- pankrease tsüstid, süljenäärmete tursumine;
- kõrge ureasisaldus veres; Oncaspar'i vastased antikehad; kõrge ammoniaagi sisaldus veres; madal veresuhkru sisaldus;
- unisus, segasusseisund, kerge sõrmede tõmblus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, mis võib teie arvates olla seotud keemiaraviga, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Oncaspar'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast ravimipreparaadi lahjendamist tuleb saadud lahus viivitamatult ära kasutada. Kui kohene kasutamine pole võimalik, võib lahjendatud lahust säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2...8 °C.

Ärge kasutage ravimit, kui märkate, et lahus on hägune või moodustunud on sade.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Oncaspar sisaldab

Toimeaine on pegaspargaas. Üks ml lahust sisaldab 750 ühikut pegaspargaasi. Üks viaal 5 ml lahusega sisaldab 3750 ühikut pegaspargaasi.

Teised koostisosad on: naatriumdiveinikfosfaatmonohüdraat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt lõik 2, „Oncaspar sisaldab naatriumi”).

Kuidas Oncaspar välja näeb ja pakendi sisu

Oncaspar on selge ja värvitu klaasviaalis asuv süstelahus.

Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

Tootja

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Nederland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Tungivalt soovitatakse märkida üles tootenimi ja partii number iga kord, kui Oncaspar'it patsiendile manustatakse, et siduda omavahel patsient ja toote partii.

Arvestades kõrvaltoimete ettearvamatust, manustavad Oncaspar'it ainult tervishoiutöötajad, kellel on vähi keemiaravi ravimite kasutamise kogemus.

Eelkõige patsientidel, kellel esineb teadaolev tundlikkus teiste L-asparaginaasi vormide suhtes, võivad ravi ajal tekkida ülitundlikkusreaktsioonid Oncaspar'ile (nt anafülaksia). Tavapärase ettevaatusabinõuna tuleb patsienti tund aega jälgida ja hoida valmis elustamisvahendid ning muud anafülaksia raviks vajalikud vahendid (epinefriin, hapnik, intravenoossed steroidid jne).

Patsiente tuleb informeerida võimalikest ülitundlikkusreaktsioonidest Oncaspar'ile, muu hulgas viivitamatust anafülaksiast. Patsientidel, kes saavad Oncaspar'it, on suurenenud verejooksu ja tromboosi oht. Patsientidele tuleb selgitada, et Oncaspar'it ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, millega kaasneb suurenenud verejooksu oht (vt lõik „Muud ravimid ja Oncaspar”).

See ravim võib põhjustada kokkupuutel ärritust. Seetõttu tuleb pulbrit käsitseda ja manustada erilise ettevaatusega. Auru sissehingamist ja kokkupuudet naha ning limaskestaga, eriti silmadega, tuleb vältida. Kui ravim satub silma, nahale või limaskestadele, loputage neid kohe rohke veega vähemalt 15 minuti jooksul.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täiendavat üksikasjalikku teavet leiate ravimi omaduste kokkuvõttest.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Oncaspar 750 Ü/ml süste- või infusioonilahuse pulber pegaspargaas

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Oncaspar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Oncaspar'i võtmist
3. Kuidas Oncaspar'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Oncaspar'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Oncaspar ja milleks seda kasutatakse

Oncaspar sisaldab pegaspargaasi, mis on asparagiini (valkude oluline komponent, mis on vajalik rakkude elus püsimiseks) lagundav ensüüm (asparaginaas). Tavalised rakud toodavad asparagiini ise, aga teatud vähirakud seda teha ei suuda. Oncaspar langetab asparagiinitaset verevähi rakkudes ja peatab vähirakkude kasvu.

Oncaspar'it kasutatakse ägeda lümfoblastse leukeemia raviks lastel alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni ja täiskasvanutel. Äge lümfoblastne leukeemia on leukotsüütide vähi tüüp, mille puhul teatud tüüpi ebaküpsed valged verelibled (lümfoblastid) hakkavad vohama ja takistavad seeläbi funktsionaalsete verelibledete teket. Oncaspar'it kasutatakse koos teiste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Oncaspar'i võtmist

Oncaspar'it ei tohi kasutada

- Kui olete pegaspargaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on rasked maksafunktsioonihäired.
- Kui teil on kunagi olnud pankreatiit.
- Kui teil on kunagi olnud raske verejooks pärast asparaginaasi ravi.
- Kui teil on kunagi olnud trombid pärast asparaginaasi ravi.

Teatage oma arstile, kui teil esineb mõni neist sümptomitest. Kui olete Oncaspar'iga ravitava lapse vanem, öelge arstile, kui lapsel esineb mõni neist sümptomitest.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Oncaspar'i võtmist pidage nõu oma arstiga. See ravim ei pruugi teile sobida järgmistel juhtudel.

- Kui teil on olnud tugevaid allergilisi reaktsioone (nt sügelus, punetus või hingamisteede turse) teistele asparaginaasi vormidele, kuna võivad ilmned tugevad allergilised reaktsioonid Oncaspar'ile.
- Kui kannatate veritsustõve all või teil on olnud raskeid trombe.
- Kui teil tekib palavik. See ravim võib muuta teid infektsioonidele vastuvõtlikumaks.
- Kui teil on maksapuudulikkus või kasutate muid ravimeid, mis võivad maksa kahjustada. Kui Oncaspar'it kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega, võivad maks ja kesknärvisüsteem kahjustuda.

- Kui teil esineb kõhuvalu. Oncaspar'i raviga võib kaasneda kõhunäärme põletik, mis on mõnel juhul põhjustanud surma.

See ravim võib põhjustada hüübimistegurite kõikumist ja suurendada verejooksude ja/või trombide ohte.

Turuletulekujärgselt on samaaegselt Oncaspar'it ja glükokortikoidide (nt deksametasoon) saavatel lastel ja noorukitel (esinemissagedus suurem eriti tüdrukutel) teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse osteonekroosiks (luukahjustus).

Kui olete Oncaspar'iga ravitava lapse vanem, rääkige arstile, kui teie lapsel esineb mõni ülal loetletud seisund.

Oncaspar'i ravi ajal

Oncaspar'i manustamise ajal jälgitakse teid hoolikalt tunni aja jooksul pärast ravi alustamist, pöörates tähelepanu tugevate allergiliste reaktsioonide märkidele. Läheduses on olemas meditsiiniseadmed allergiliste reaktsioonide ravimiseks.

Analüüsid täiendavaks jälgimiseks

Regulaarselt analüüsitakse vere ja uriini suhkru taset, maksa ja pankrease toimimist ja tehakse muid analüüse teie tervise jälgimiseks ravi ajal ja pärast ravi, kuna see ravim võib mõjutada teie verd ja muid elundeid.

Muud ravimid ja Oncaspar

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on oluline, kuna Oncaspar võib raskendada teiste ravimite kõrvaltoimeid läbi oma toime maksale, millel on oluline roll ravimite kehast eemaldamisel. Lisaks on eriti oluline öelda oma arstile, kui võtate mis tahes järgmist ravimit:

- Immuniseerimine elusvaktsiinidega kolme kuu jooksul pärast teie leukeemiaravi lõpetamist. See suurendab raskete infektsioonide ohtu.
- Vinkristiin, teine vähiravim. Kui seda kasutada üheaegselt Oncaspar'iga, suureneb kõrvaltoimete või allergiliste reaktsioonide oht.
- ravimid, mis vähendavad vere hüübimisvõimet, näiteks antikoagulandid (nt kumariin/varfariin ja hepariin), dipüramidool, atsetüülsalitsüülhape või mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt ibuprofeen või naprokseen). Kui neid kasutada üheaegselt Oncaspar'iga, suureneb veritsushäirete oht.
- Ravimid, mille mõjumiseks on vaja rakkude jagunemist, nt metotreksaat, mida kasutatakse nii vähi kui ka artriidi raviks, võib selle ravimi toimet vähendada.
- Prednisoon, steroidravim. Kui seda kasutada üheaegselt Oncaspar'iga, suureneb mõju vere hüübimisvõimele.
- Glükokortikoidide samaaegne manustamine koos soovitatava leukeemia ravimi Oncaspar'iga, võib suurendada steroididest indutseeritud osteonekroosi (luukahjustus) teket lastel ja noorukitel, suurema esinemissagedusega eriti tüdrukutel. Seega, kui teil tekib mis tahes luuvalu uues kohas (nt valu puusas, põlves või seljas), teavitage sellest oma arsti niipea kui võimalik.
- Tsütarabiin, mida võidakse kasutada vähi raviks ja mis võib Oncaspar'i toimet häirida.

Oncaspar võib põhjustada ka maksafunktsiooni muutusi, mis võivad mõjutada teiste ravimite toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Oncaspar'it, kui olete rase, sest selle toimet raseduse ajal ei ole uuritud. Teie arst otsustab, kas teie haigus vajab ravi. Rasestumisvõimelised naised peavad Oncaspar'iga ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutamine ei ole Oncaspar'iga ravi ajal efektiivne rasestumisvastane meetod. Küsige oma arstilt nõu parima rasestumisvastase meetodi kohta, mida kasutada. Mehed, keda

ravitakse või kelle partnerit ravitakse Oncaspar'iga, peavad samuti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Pole teada, kas pegaspargaas eritub rinnapiima. Ettevaatusena tuleb rinnaga toitmine lõpetada Oncaspar'i ravi ajal ja seda ei tohi uuesti alustada, enne kui Oncaspar'i ravi on lõppenud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui võtate seda ravimit, kuna see võib tekitada unisust, väsimust või segasust.

Oncaspar sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi ühes annuses, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Oncaspar'it võtta

Oncaspar'i ravi on teile määratud arst, kellel on vähiravimitega kogemusi. Teie arst otsustab, milline annus ravimit ja kui sageli on vajalik, tuginedes teie vanusele ja kehapindalale, mis arvutatakse pikkuse ja kehakaalu alusel.

Ravim manustatakse lahusena lihasesisese süstina või veeni, kui nii on sobilikum.

Kui te võtate Oncaspar'it rohkem kui ette nähtud

Kuna ravimit manustab arst, on väga ebatõenäoline, et teile antakse rohkem kui vaja.

Ebatõenäolise üleannustamise juhtumi korral jälgivad ja ravivad meditsiinitöötajad teid hoolikalt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised

Võtke oma arstiga **kohe** ühendust, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhunäärme põletik (pankreatiit) või muu haigus, mis põhjustab tugevat kõhuvalu, mis võib levida teie selga, oksendamine, veresuhkru taseme tõus;
- tugev allergiline reaktsioon, mille sümptomiteks on lööve, sügelus, turse, hingeldus, kiired südamelöögid ja vererõhu langus
- verehüübed;
- palavik koos madala valgevererakkude arvuga.

Sagedased (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- tugev verejooks või hematoom;
- tugev rappumine (krambihood) ja teadvuse kadu;
- raske infektsioon väga kõrge palavikuga;
- probleemid maksaga (nt naha, uriini või väljaheite värvimuutus ja maksaensüümide või bilirubiini taseme tõus).

Harva esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- maksapuudulikkus;
- ikterus;
- sapivoolu takistus (kolestaas);

- maksarakkude hävimine (maksarakkude nekroos).

Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust määrata)

- raske nahareaktsioon nimega toksiline epidermaalne nekrolüüs;
- neerufunktsiooni langus (nt uriinierituse vähenemine, jalgade ja pahklude turse);
- insult;
- raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada teadvusekadu ja olla eluohtlik (anafülaktiline šokk);
- luukahjustus (osteonekroos).

Muud

Kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga.

Väga sagedased (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- muutused kõhunäärme funktsioonis;
- kaalulangus;
- jalavalu (mis võib olla tromboosi sümptom), valu rinnus või õhupuudus (mis võib viidata verehüübele kopsus, mida nimetatakse kopsuembooliaks);
- isutus, üldine nõrkus, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus;
- veresuhku sisalduse suurenemine.

Sagedased (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- erütrotsüütide arvu vähenemine;
- vedeliku kogunemine kõhukoopasse (astsiiit);
- palavik, gripilaadsed sümptomid;
- suuhaavandid;
- selja-, liigese- või kõhuvalu;
- kõrge rasva- ja kolesteroolisisaldus veres; madal kaaliumisisaldus veres.

Harva esinevad (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- pöörduv posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom, mida iseloomustab peavalu, segasus, krambihood ja nägemise kadu, mis mõne aja pärast leeveneb.

Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ei saa sagedust määrata)

- leukotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemine;
- palavik;
- pankrease tsüstid, süljenäärmete tursumine;
- kõrge ureasisaldus veres; Oncaspar'i vastased antikehad; kõrge ammoniaagi sisaldus veres; madal veresuhkru sisaldus;
- unisus, segasusseisund, kerge sõrmede tõmblus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, mis võib teie arvates olla seotud keemiaraviga, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Oncaspar'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis. (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast ravimipreparaadi lahustamist ja lahjendamist tuleb saadud lahus viivitamatult ära kasutada. Kui kohene kasutamine pole võimalik, võib lahjendatud lahust säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2...8 °C.

Ärge kasutage ravimit, kui märkate, et lahustatud lahus on hägune või sisaldab silmaga nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Oncaspar sisaldab

Toimeaine on pegaspargaas. Iga viaal sisaldab 3750 ühikut pegaspargaasi.

Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 750 Ü pegaspargaasi (750 Ü/ml).

Teised koostisosad on: dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumkloriid, sahharoos, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) (vt lõik 2, „Oncaspar sisaldab naatriumi”).

Kuidas Oncaspar välja näeb ja pakendi sisu

Oncaspar on valge kuni valkjas pulber. Pärast lahustamist on lahus selge ja värvitu ning ei sisalda silmaga nähtavaid osakesi.

Igas pakendis on 1 klaasviaal 3750 Ü pegaspargaasiga.

Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

Tootja

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Tungivalt soovitatakse märkida üles tootenimi ja partii number iga kord, kui Oncaspar'it patsiendile manustatakse, et siduda omavahel patsient ja toote partii.

Arvestades kõrvaltoimete ettearvamatus, manustavad Oncaspar'it ainult tervishoiutöötajad, kellel on vähi keemiaravi ravimite kasutamise kogemus.

Eelkõige patsientidel, kellel esineb teadaolev tundlikkus teiste L-asparaginaasi vormide suhtes, võivad ravi ajal tekkida ülitundlikkusreaktsioonid Oncaspar'ile (nt anafülaksia). Tavapärase ettevaatusabinõuna tuleb patsienti tund aega jälgida ja hoida valmis elustamisvahendid ning muud anafülaksia raviks vajalikud vahendid (epinefriin, hapnik, intravenoossed steroidid jne).

Patsiente tuleb informeerida võimalikest ülitundlikkusreaktsioonidest Oncaspar'ile, muu hulgas viivitamatust anafülaksiast. Patsientidel, kes saavad Oncaspar'it, on suurenenud verejooksu ja tromboosi oht. Patsientidele tuleb selgitada, et Oncaspar'it ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, millega kaasneb suurenenud verejooksu oht (vt lõik „Muud ravimid ja Oncaspar”).

See ravim võib põhjustada kokkupuutel ärritust. Seetõttu tuleb pulbrit käsitseda ja manustada erilise ettevaatusega. Auru sissehingamist ja kokkupuudet naha ning limaskestaga, eriti silmadega, tuleb vältida. Kui ravim satub silma, nahale või limaskestadele, loputage neid kohe rohke veega vähemalt 15 minuti jooksul.

Juhised Oncaspar'i ettevalmistamise, säilitamise ja hävitamise kohta

Käsitsemisjuhised

1. Personal peab läbima ravimi käsitsemise ja manustamise koolituse (rasedad töötajad ei tohi selle ravimiga töötada).
2. Kasutada tuleb aseptilist tehnikat.
3. Järgida tuleb antineoplastiliste ainete nõuetekohase käsitsemise protseduure.
4. Oncaspar'i käsitsemisel on soovitatav kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid ja kaitserõivaid.
5. Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatavad esemed, sh kindad, tuleb panna ohtlike jäätmete kotti kõrgel temperatuuril tuhastamiseks.

Lahuse valmistamine

1. 5,2 ml süstevett süstitakse viaali, kasutades süstalt ja nõela suurusega 21G.
2. Viaali tuleb õrnalt pöörata, kuni pulber on lahustunud.
3. Lahustunud pulber peab olema selge ja värvitu ega tohi sisaldada silmaga nähtavaid osakesi. Mitte kasutada, kui lahus on hägune või kui on moodustunud sade. Mitte raputada.
4. Lahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul pärast lahustamist, kui seda säilitatakse temperatuuril kuni 25 °C.

Manustamine

1. Süstitavaid ravimeid tuleb kontrollida enne manustamist osakeste suhtes ning kasutada tohib ainult selget ja värvitut lahust, milles puuduvad silmaga nähtavad osakesed.
2. Ravimit tuleb manustada intravenoosselt või intramuskulaarselt. Lahus tuleb manustada aeglaselt.
Intramuskulaarsel süstimisel ei tohi maht ületada 2 ml laste ja noorukite puhul ning 3 ml täiskasvanute puhul.
Intravenoosel manustamisel tuleb valmistatud lahus lahjendada 100 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuses või 5% glükoosilahuses.
Lahjendatud lahust võib anda 1 kuni 2 tunni jooksul koos juba tehtava naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 5% glükoosi infusiooniga. Mitte infundeerida Oncaspar'i manustamise ajal sama intravenoosse liini kaudu teisi ravimeid.
Pärast lahjendamist tuleb lahus viivitamatult ära kasutada. Kui kohene kasutamine pole võimalik, võib lahjendatud lahust säilitada kuni 48 tundi temperatuuril 2...8 °C

Hävitamine

Oncaspar on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täiendavat üksikasjalikku teavet leiate ravimi omaduste kokkuvõttest.