

313

**Переклад українською мовою інформації про застосування
лікарського засобу**

**ОНКАСПАР, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій,
750 МО/мл, по 3750 МО у флаконах № 1**

До Реєстраційного посвідчення № UA/18602/01/01 від 26.03.2021

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

**Онкаспар, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій 750 МО/мл
пегаспаргазу**

Уважно прочитайте весь даний листок-вкладиш, перш ніж почати застосування цього засобу, оскільки він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, Вам знадобиться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є будь-які питання, зверніться до свого лікаря.
- Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, розкажіть про це лікарю. Це стосується будь-яких можливих побічних ефектів, які не вказані в цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Що містить даний листок-вкладиш

1. Що таке Онкаспар і для чого він застосовується
2. Що Ви маєте знати перед тим, як почати застосовувати Онкаспар
3. Як застосовувати Онкаспар
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Онкаспар
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Онкаспар і для чого він застосовується

Онкаспар містить пегаспаргазу, яка є ферментом (аспарагіназою), що розщеплює аспарагін, важливий будівельний блок білків, без яких клітини не можуть вижити. Нормальні клітини можуть виробляти аспарагін для себе, в той час як деякі ракові клітини — ні. Онкаспар знижує рівень аспарагіну в ракових клітинах крові і зупиняє зростання ракових клітин.

Онкаспар застосовується для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) у дітей віком від народження до 18 років і дорослих. ГЛЛ — тип раку білих кров'яних клітин, при якому деякі незрілі лімфоцити (під назвою лімфобласти) починають неконтрольовано зростати, таким чином запобігаючи виробленню функціональних клітин крові. Онкаспар використовується разом з іншими лікарськими засобами.

2. Що Ви маєте знати перед тим, як почати застосовувати Онкаспар

Не слід використовувати Онкаспар:

- якщо Ви маєте алергію на пегаспаргазу або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічених у розділі 6).
- якщо Ви маєте важке захворювання печінки.
- якщо Ви коли-небудь мали панкреатит.
- якщо Ви коли-небудь мали сильну кровотечу після лікування аспарагіназою.
- якщо у Вас коли-небудь утворювались тромби після лікування аспарагіназою.

Якщо щось з вищесказаного стосується Вас, розкажіть про це своєму лікарю. Якщо Ви є батьками дитини, яка отримує Онкаспар, повідомте лікаря, якщо щось з вищесказаного стосується Вашої дитини.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем до того, як почнете застосування Онкаспару. Цей лікарський засіб не підходить Вам:

- якщо у вас були серйозні алергічні реакції на інші форми аспарагінази, наприклад, свербіж, приливи жару або набряк дихальних шляхів, оскільки існує ризик розвитку серйозних алергічних реакцій на Онкаспар.
- якщо у Вас порушення згортання крові або у Вас коли-небудь був серйозний тип тромбозу.
- якщо у Вас лихоманка. Цей препарат може зробити Вас більш сприйнятливим до інфекцій.
- якщо Ви маєте порушення функції печінки або використовуєте інші лікарські засоби, які можуть пошкодити печінку. Коли Онкаспар використовується в поєднанні з іншою протираковою терапією, можуть виникнути порушення з боку печінки та центральної нервової системи.
- якщо ви страждаєте від болю в животі. Під час лікування Онкаспаром може виникнути запалення підшлункової залози, яке в деяких випадках може спричинити летальний наслідок.

Цей засіб може викликати коливання рівнів факторів згортання крові і може збільшити ризик кровотечі та/або утворення тромбів.

Якщо Ви є батьками дитини, яка отримує Онкаспар, повідомте лікаря, якщо щось з вищесказаного стосується Вашої дитини.

Під час лікування Онкаспаром

Під час введення Онкаспару Ви будете знаходитись під ретельним спостереженням протягом години після початку лікування з метою виявлення будь-яких ознак серйозних алергічних реакцій. Має бути забезпечений доступ до медичного обладнання і засобів, призначених для купірування алергічних реакцій.

Додаткові контрольні аналізи

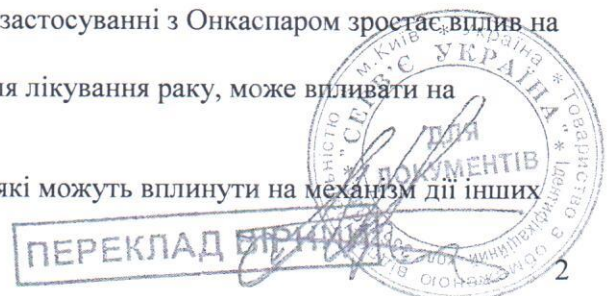
Під час та після лікування для контролю Вашого стану здоров'я будуть регулярно проводити аналізи для визначення рівнів цукру в крові та сечі, аналізи з метою перевірки функцій печінки та підшлункової залози, а також інші аналізи, оскільки цей препарат може впливати на кров та інші органи.

Інші лікарські засоби та Онкаспар

Повідомте лікаря, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші ліки. Це дуже важливо, оскільки Онкаспар може посилити побічні ефекти інших лікарських засобів завдяки впливу на печінку, яка відіграє важливу роль у виведенні ліків з організму. Крім того, особливо важливо повідомити лікаря, якщо Ви також використовуєте будь-який з наступних лікарських засобів:

- імунізація живими вакцинами протягом трьох місяців після завершення лікування лейкозу. Це збільшує ризик виникнення інфекцій тяжкого ступеня.
- вінкристин, інший протираковий засіб. При одночасному застосуванні з Онкаспаром зростає ризик побічних ефектів або алергічних реакцій.
- лікарські засоби, які зменшують здатність крові до згортання, такі як антикоагулянти (наприклад, кумарин/варфарин і гепарин), дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати (такі як ібупрофен або напроксен). При одночасному застосуванні з Онкаспаром зростає ризик порушення згортання крові.
- лікарські засоби, що для досягнення ефекту вимагають цитокинезу, наприклад, метотрексат (препарат, що використовується як для лікування раку, так і для лікування артрити), ефективність яких може зменшитись.
- преднізон, стероїдний препарат. При одночасному застосуванні з Онкаспаром зростає вплив на здатність крові до згортання.
- цитарабін, лікарський засіб, який застосовується для лікування раку, може впливати на ефективність Онкаспару.

Онкаспар також може викликати зміни функції печінки, які можуть вплинути на механізм дії інших лікарських засобів.



Вагітність та годування груддю

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, думаєте, що можете бути вагітні або плануєте завагітніти, перед використанням цього препарату зверніться за порадою до лікаря.

Не слід застосовувати Онкаспар, якщо Ви вагітні, оскільки його ефекти під час вагітності не досліджувались. Ваш лікар вирішить, чи Ваше захворювання потребує лікування. Жінки дітородного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування і протягом щонайменше 6 місяців після припинення лікування Онкаспаром. Пероральні контрацептивні засоби не є ефективним методом контрацепції під час лікування Онкаспаром. Зверніться до лікаря за рекомендаціями щодо найкращого доступного методу контрацепції. Чоловіки також повинні використовувати ефективну контрацепцію, якщо вони або їх партнерки застосовують Онкаспар.

Невідомо, чи потрапляє пегаспаргаза в грудне молоко. В якості запобіжного заходу під час лікування Онкаспаром необхідно припинити грудне вигодовування і не відновлювати до завершення лікування Онкаспаром.

Здатність керувати транспортом та працювати з механізмами

Не слід керувати транспортом та працювати з механізмами під час застосування цього препарату, оскільки це може викликати сонливість, втомлюваність або сплутаність свідомості.

Онкаспар містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію на дозу, тобто практично вільний від натрію.

3. Як застосовувати Онкаспар

Лікування Онкаспаром було призначене лікарем, який має досвід у використанні препаратів для лікування раку. Лікар вирішить, яку дозу лікарського засобу призначити і з якою частотою, залежно від віку і площі поверхні тіла, яка розраховується з урахуванням Вашого росту і ваги.

Лікарський засіб вводиться шляхом ін'єкції розчину у м'яз або, якщо це більш доцільно, у вену.

Якщо Ви отримаєте більшу дозу Онкаспару

Оскільки лікар буде вводити Вам засіб, навряд чи Ви отримаєте більшу дозу Онкаспару ніж потрібно Вам.

Випадкове передозування малоімовірно, тому що Ви будете знаходитись під ретельним спостереженням медичного персоналу та отримаєте належне лікування.

Якщо у вас є додаткові питання щодо використання цього засобу, зверніться до свого лікаря.

4. Можливі побічні ефекти

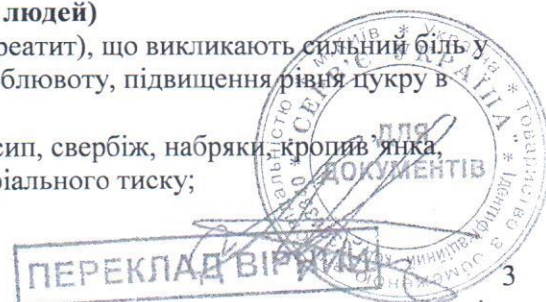
Як і інші препарати, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в кожної людини.

Серйозні побічні ефекти

Негайно повідомте свого лікаря, якщо у Вас виникне будь-який з наступних побічних ефектів:

Дуже часті (можуть виникнути більше ніж у 1 особи на 10 людей)

- Запалення або інші розлади підшлункової залози (панкреатит), що викликають сильний біль у животі, який може поширюватися на спину, викликати блювоту, підвищення рівня цукру в крові;
- Серйозні алергічні реакції з такими симптомами, як висип, свербіж, набряки, кропив'янка, задишка, прискорене серцевиття і різке зниження артеріального тиску;
- Тромби;



- Лихоманка з низьким рівнем лейкоцитів в крові.

Часті (можуть виникнути до однієї особи на 10 людей)

- Кровотеча тяжкого ступеня або утворення синців;
- Інтенсивне тремтіння (судоми) та втрата свідомості;
- Тяжкі інфекції, які супроводжуються дуже високою температурою тіла;
- Печінкові проблеми (наприклад, зміна кольору шкіри, сечі або калу, підвищення рівнів печінкових ферментів чи білірубину, підтверджене результатами лабораторних аналізів).

Рідко поширені (можуть виникнути до однієї особи на 1 000 людей)

- Печінкова недостатність.
- Жовтяниця
- Порушення відтоку жовчі з печінки (холестаз)
- Руйнування клітин печінки (некроз клітин печінки)

Частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних)

- Шкірна реакція тяжкого ступеня під назвою токсичний епідермальний некроліз;
- Порушення функції нирок (наприклад, зміна обсягу сечі, що виділяється, набряк стоп і щиколоток);
- Інсульт;
- Тяжкі алергічні реакції, що можуть бути причиною втрати свідомості або можуть бути загрозою життю (анафілактичний шок).

Інші побічні ефекти

Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у Вас виникне будь-який з наступних ситуацій:

Дуже часті (можуть виникнути більше однієї особи на 10 людей)

- Зміна функції підшлункової залози;
- Втрата ваги;
- Біль у ногах (який може бути симптомом тромбозу), біль у грудях або задишка (що може бути проявом наявності тромбів у легенях, стану під назвою легенева емболія);
- Втрата апетиту, загальна слабкість, блювота, діарея, нудота;
- Підвищення рівня цукру в крові.

Часті (можуть виникнути до однієї особи на 10 людей)

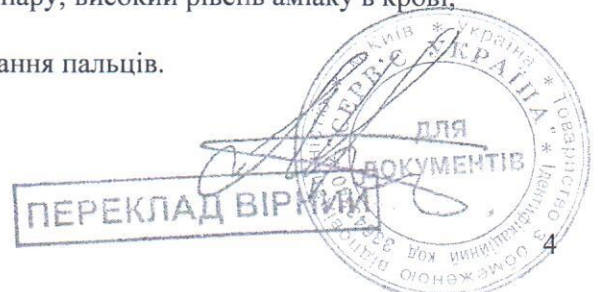
- Зниження кількості еритроцитів;
- Накопичення рідини в шлунку (асцит);
- Лихоманка та грипоподібні симптоми;
- Утворення виразок в роті;
- Біль у спині, суглобі або животі;
- Високі рівні жиру і холестерину в крові; низький вміст калію в крові.

Рідко поширені (можуть виникнути до однієї особи на 1 000 людей)

- Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ), ознаками якого є головний біль, сплутаність свідомості, судоми і втрата зору, які зникають через деякий час.

Частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних)

- Зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів;
- Прискорене серцебиття;
- Лихоманка;
- Кісти в підшлунковій залозі, набряк слинних залоз;
- Високий рівень сечовини в крові; антитіла до Онкаспару; високий рівень аміаку в крові;
- зниження рівня цукру в крові;
- Сонливість, сплутаність свідомості, легке посмикування пальців.



Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться побічні ефекти, які, за вашою думкою, можуть бути пов'язані з хіміотерапією, розкажіть про це своєму лікарю. Це стосується будь-яких побічних ефектів, не вказаних в цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через:

Ірландія

HPRA Pharmacovigilance

Сайт: www.hpra.ie

Мальта

ADR reporting

Сайт: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

Повідомляючи про побічні ефекти Ви допомагаєте збиранню інформації з безпеки цього лікарського засобу.

5. Як зберігати Онкаспар

Зберігайте цей лікарський засіб в місцях, недоступних для дітей.

Не використовуйте цей засіб після дати завершення терміну придатності, вказаної на етикетці та на картонній коробці після позначки «EXP». Дата завершення терміну придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).

Не заморозувати.

Після відновлення та розведення лікарського засобу слід негайно використати розчин. Якщо негайне використання неможливе, розведений розчин можна зберігати до 48 годин при температурі 2°C-8°C.

Не використовуйте цей препарат, якщо Ви помітили, що відновлений розчин мутний або містить видимі частки.

Не викидайте жодні залишки даного препарату у стічні води. Спитайте фармацевта, яким чином слід утилізувати невикористані лікарські засоби. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація**Що містить Онкаспар**

Діючою речовиною Онкаспару є пегаспаргаза. Кожен флакон містить 3750 МО пегаспаргази.

Після відновлення, 1 мл розчину містить 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

Іншими інгредієнтами є:

натрію гідрофосфат, гептагідрат (дигідрат), натрію дигідрофосфату, дигідрат, натрію хлорид, сахароза, натрію гідроксид (для регулювання pH), кислота хлористоводнева (для регулювання pH) (див. розділ 2 «Онкаспар містить натрій»).

Як виглядає Онкаспар та вміст упаковки

Онкаспар це порошок білого чи майже білого кольору. Після відновлення розчин є прозорим та безбарвним і не містить видимих сторонніх часток.

Кожна упаковка містить 1 скляний флакон з 3 750 МО пегаспаргази.

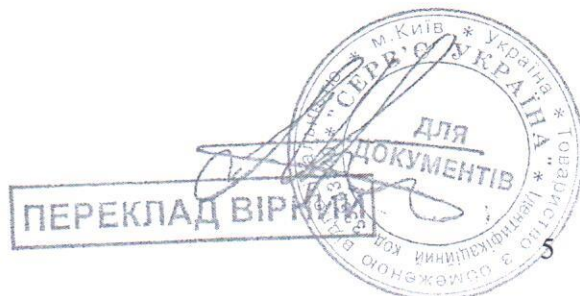
Власник реєстраційного посвідчення

Ле Лаборатуар Серв'е

50, рю Карно

92284 Сюрен седекс

Франція



Виробник
Лабораторії Серв'є Індастрі
905 рут де Саран
45520 Жиді
Франція

Для отримання додаткової інформації про цей лікарський засіб зверніться до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення :

Ірландія
Серв'є Лабораторіз (Ірландія) Лтд.
Тел.: + 353 (0)1 663 8110

Мальта
Ві. Джі. Саломон Фарма Лтд
Тел.: +356 21 22 01 74

Цей листок-вкладиш було востаннє переглянуто у листопаді 2020 р.

Детальна інформація про цей лікарський засіб міститься на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників:

Настійно рекомендується щоразу, коли Онкаспар вводиться пацієнту, записувати ім'я та номер серії препарату, щоб мати зв'язок між пацієнтом і серією лікарського засобу.

Через непередбачуваність побічних реакцій Онкаспар має вводити лише медичний персонал, який має досвід у використанні хіміотерапевтичних протиракових лікарських засобів.

Особливо у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до інших форм L-аспарагінази, під час терапії можуть виникати реакції гіперчутливості до Онкаспару, наприклад, анафілаксія. Рутинним запобіжним заходом є спостереження за пацієнтами протягом години за наявності доступу до реанімаційного обладнання та інших засобів, необхідних для лікування анафілаксії (адреналіну, кисню, внутрішньовенних кортикостероїдів тощо).

Слід поінформувати пацієнтів про можливі реакції гіперчутливості до Онкаспару, включаючи раптову анафілаксію. Пацієнти, які отримують Онкаспар, піддаються підвищеному ризику кровотеч і тромботичних розладів. Слід пояснити пацієнтам, що Онкаспар не можна застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, пов'язаними з підвищеним ризиком кровотеч (див. розділ 2 «Інші лікарські засоби та Онкаспар»).

У разі контакту цей лікарський засіб може викликати подразнення. Тому порошок слід обробляти і вводити з особливою обережністю. Необхідно уникати вдихання парів і контакту зі шкірою та слизовою оболонкою, особливо очей; у разі контакту препарату з очима, шкірою або слизовими оболонками слід негайно промити уражене місце великою кількістю води протягом принаймні 15 хвилин.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або залишки матеріалу мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

Інструкції з приготування, зберігання та утилізації Онкаспару

Інструкції з поводження з лікарським засобом

1. Персонал має пройти навчання щодо методів поводження з лікарським засобом та його перенесення (слід виключити вагітних співробітниць від роботи з цим лікарським засобом).
2. Необхідно використовувати асептичний метод.



3. Слід дотримуватись процедур належного поводження з антинеопластичними засобами.
4. При поводженні з Онкаспаром рекомендується використання одноразових рукавичок і захисного одягу.
5. Всі елементи, необхідні для введення або очищення, включаючи рукавички, мають бути поміщені у мішки для утилізації відходів з високим ступенем ризику для високотемпературного спалювання.

Відновлення

1. 5,2 мл води для ін'єкцій вводять у флакон за допомогою шприца і голки калібром 21.
2. Флакон слід обережно обертати до розведення порошку.
3. Після відновлення, розчин має бути прозорим та безбарвним і не містити видимих сторонніх часток. Не слід використовувати відновлений розчин, якщо він мутний або містить осад. Не струшувати.
4. Розчин слід використовувати протягом 24 годин після відновлення за умови зберігання при температурі нижче 25°C.

Введення лікарського засобу

1. Перед введенням парентеральні лікарські засоби необхідно перевіряти на наявність механічних включень і використовувати тільки прозорий безбарвний розчин, що не містить видимих сторонніх часток.
2. Лікарський засіб призначений лише для внутрішньовенного чи внутрішньом'язового введення. Розчин слід вводити повільно.
При внутрішньом'язовому застосуванні об'єм введення не має перевищувати 2 мл у дітей та підлітків і 3 мл у дорослих.
Для внутрішньовенного введення відновлений розчин слід розвести в 100 мл розчину натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %) або 5 %-ному розчині глюкози.
Розведений розчин можна вводити протягом 1-2 годин разом з інфузією розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) або 5%-ного розчину глюкози, яка вже вводиться. Під час введення Онкаспару не слід вводити інші лікарські засоби за допомогою тієї самої внутрішньовенної інфузійної системи.
Після розведення лікарського засобу слід негайно використати розчин. Якщо негайне використання неможливе, розведений розчин можна зберігати до 48 годин при температурі 2°C-8°C.

Утилізація

Онкаспар призначений лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний лікарський засіб або залишки матеріалу мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.
Додаткова детальна інформація знаходиться в Короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC).



306

**Інформація про застосування лікарського засобу
ОНКАСПАР, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій,
750 МО/мл, по 3750 МО у флаконі № 1**

До реєстраційного посвідчення № UA/18602/01/01 від 26.03.2021

Package leaflet: Information for the user

Oncaspar 750 U/ml
powder for solution for injection/infusion
pegaspargase

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Oncaspar is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Oncaspar
3. How Oncaspar is given
4. Possible side effects
5. How to store Oncaspar
6. Contents of the pack and other information

1. What Oncaspar is and what it is used for

Oncaspar contains pegaspargase, which is an enzyme (asparaginase) that breaks down asparagine, an important building block of proteins without which cells cannot survive. Normal cells can make asparagine for themselves, while some cancer cells cannot. Oncaspar lowers asparagine level in blood cancer cells and stops the cancer cells growing.

Oncaspar is used to treat acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children from birth to 18 years and in adults. ALL is a white blood cell cancer type in which certain immature white cells (named lymphoblasts) start growing out of control thus preventing the production of functional blood cells. Oncaspar is used together with other medicines.

2. What you need to know before you are given Oncaspar

Do not use Oncaspar:

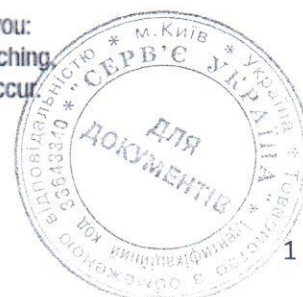
- if you are allergic to pegaspargase or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have severe hepatic disease.
- if you have ever had pancreatitis.
- if you have ever had severe bleeding following asparaginase therapy.
- if you have ever had blood clots following asparaginase therapy.

Tell your doctor if any of these conditions apply to you. If you are the parent of a child who is being treated with Oncaspar, please tell the doctor if any of them apply to your child.

Warnings and precautions

Talk to your doctor before you are given Oncaspar. This medicine may not be suitable for you:

- if you have had serious allergic reactions to other forms of asparaginase, for example itching, flushing or swelling of the airways, because major allergic reactions to Oncaspar can occur.
- if you suffer from a bleeding disorder or have had serious blood clots.
- if you get a fever. This medicine may make you more susceptible to infections.



- if you have had poor liver function or are using other medicines which may harm the liver. When Oncaspar is used in combination with other cancer treatments, liver and central nervous system damage can occur.
- if you suffer abdominal pain. Inflammation of the pancreas, that in some cases caused death, can occur with Oncaspar treatment.

This medicine can lead to fluctuations in clotting factors and may increase the risk of bleeding and/or clotting.

If you are the parent of a child being treated with Oncaspar, tell the doctor if any of the above conditions apply to your child.

During treatment with Oncaspar

During Oncaspar administration you will be closely watched for an hour after the start of treatment for any signs of serious allergic reactions.

Medical equipment to treat allergic reactions will be available nearby.

Additional monitoring tests

Blood and urine sugar levels, liver and pancreas function and other tests will be carried out regularly to monitor your health during and after treatment because this medicine can affect your blood and other organs.

Other medicines and Oncaspar

Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

This is important as Oncaspar may increase the side effects of other medicines through its effect on the liver which plays an important role in removing medicines from the body. In addition, it is especially important to tell your doctor if you are also using any of the following medicines:

- immunisation with live vaccines within three months of completing your leukaemia treatment. This will increase the risk of severe infections.
- vincristine, another cancer medicine. If used at the same time as Oncaspar there is an increased risk of side effects or allergic reactions.
- medicines which reduce the blood's ability to clot such as anticoagulants (e.g., coumarin/warfarin and heparin), dipyridamol, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory medicines (such as ibuprofen or naproxen). If used at the same time as Oncaspar, there is a higher risk of bleeding disorders.
- medicines which require cell division for their effect, for example, methotrexate (a medicine used for cancer as well as arthritis treatment) may have a decrease in its effect.
- prednisone, a steroid medicine. If used at the same time as Oncaspar, the effects on the clotting ability of your blood are increased.
- cytarabine, a medicine which can be used in cancer treatment, and could interfere with the effects of Oncaspar.

Oncaspar can also cause changes in liver function which can affect the way other medicines work.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

You should not use Oncaspar if you are pregnant because its effects during pregnancy have not been studied. Your physician will decide whether your disease requires treatment. Women who are able to get pregnant must use reliable contraception during treatment, and for at least 6 months after Oncaspar treatment has been discontinued. Oral contraception is not an effective method of contraception while on treatment with Oncaspar. Ask your doctor for advice on the best contraceptive method that you can use. Men must also use effective contraception while they or their partners are being treated with Oncaspar.



It is not known whether pegaspargase is excreted in breast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be re-started until after treatment with Oncaspar has been discontinued.

Driving and using machines

Do not drive or use machines when using this medicine because it may make you feel drowsy, tired or confused.

Oncaspar contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

3. How Oncaspar is given

Your treatment with Oncaspar has been prescribed by a doctor experienced in medicines used to treat cancer. Your doctor will decide what dose of the medicine is needed and how often, based on your age and body surface area which is calculated from your height and weight.

The medicine is given as a solution by injection into a muscle or, if more suitable, into a vein.

If you are given too much Oncaspar

As your doctor will administer the medicine, it is very unlikely you will be given more than you need.

In the unlikely event of accidental overdose, you will be monitored carefully by medical staff and treated appropriately.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Tell your doctor **immediately** if you get any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- Inflammation or other disorders of the pancreas (pancreatitis) causing severe stomach pain which may spread to your back, vomiting, increase in blood sugar levels;
- Serious allergic reactions with symptoms such as rash, itching, swelling, hives, shortness of breath, fast heart beat and drop in blood pressure;
- Blood clots;
- Fever with low counts of white blood cells.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Severe bleeding or bruising;
- Violent shaking (seizures) and loss of consciousness;
- Severe infection with very high fever;
- Problems with your liver (e.g., change in colour of your skin or urine or stool and laboratory results of elevated liver enzymes or bilirubin).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Liver failure;
- Jaundice;
- Blocked bile flow from the liver (cholestasis);
- Destruction of liver cells (liver cell necrosis).



Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- Severe skin reaction called toxic epidermal necrolysis;
- Loss of kidney function (e.g., change in urine output, swelling of feet and ankles);
- Stroke;
- Severe allergic reaction that may cause loss of consciousness and could be life-threatening (anaphylactic shock).

Other side effects

Talk to your doctor if you get any of the following:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- Changes in the function of the pancreas;
- Weight loss;
- Leg pain (which could be a symptom of thrombosis), chest pain or shortness of breath (which may be a symptom of blood clots in the lungs, called pulmonary embolism);
- Loss of appetite, general weakness, vomiting, diarrhoea, nausea;
- Increased blood sugar levels.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Decreased number of red blood cells;
- Build-up of fluid in the stomach (ascites);
- Fever and flu-like symptoms;
- Mouth sores;
- Back, joint or abdominal pain;
- High levels of fat and cholesterol in your blood; low potassium in your blood.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), a syndrome characterised by headache, confusion, seizures and visual loss which resolves after some time.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- Decreased number of white blood cells and platelets;
- Palpitations;
- Fever;
- Cysts in your pancreas, swelling of the salivary glands;
- High levels of urea in your blood; antibodies against Oncaspar; high levels of ammonia in your blood; decreased blood sugar levels;
- Sleepiness, confusion, mild twitching of the fingers.

Reporting of side effects

If you get any side effects you think might be related to your chemotherapy, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly via:

Ireland

HPRA Pharmacovigilance

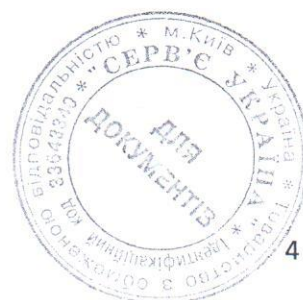
Website: www.hpra.ie

Malta

ADR reporting

Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.



5. How to store Oncaspar

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP.

The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C–8°C).

Do not freeze.

After the medicine has been reconstituted and diluted, the solution should be used immediately.

If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C–8°C for up to 48 hours.

Do not use this medicine if you notice the reconstituted solution is cloudy or has visible particles.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask the pharmacist how to dispose of unused medicines. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Oncaspar contains

The active substance is pegaspargase. Each vial contains 3,750 U of pegaspargase.

After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U pegaspargase (750 U/ml).

The other ingredients are: disodium phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, sucrose, sodium hydroxide (for pH adjustment), hydrochloric acid (for pH adjustment) (see section 2 "Oncaspar contains sodium").

What Oncaspar looks like and contents of the pack

Oncaspar is a white to off-white powder. After reconstitution, the solution is clear, colourless and free from visible foreign particles.

Each pack contains 1 glass vial with 3,750 U pegaspargase.

Marketing Authorisation Holder

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – France

Manufacturer

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran

45520 Gidy – France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: + 353 (0)1 663 8110

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

This leaflet was last revised in November 2020

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>.



The following information is intended for healthcare professionals only:

It is strongly recommended that every time Oncaspar is administered to a patient, the name and lot number of the product are recorded in order to link the patient and the lot of the product.

In view of the unpredictability of adverse reactions, Oncaspar should be administered only by health care personnel experienced in the use of cancer chemotherapeutic medicinal products.

Particularly in patients with known hypersensitivity to the other forms of L-asparaginase, hypersensitivity reactions to Oncaspar can occur during the therapy, e.g., anaphylaxis.

A routine precaution is to observe the patients for an hour with resuscitation equipment and other items required for the treatment of anaphylaxis in readiness (epinephrine, oxygen, intravenous steroids etc.).

Patients should be informed about possible hypersensitivity reactions to Oncaspar, including immediate anaphylaxis. Patients who receive Oncaspar are at increased risk of bleeding and thrombotic disorders. It should be explained to patients that Oncaspar should not be used at the same time as other medicines associated with an increased risk of bleeding (see section 2 "Other medicines and Oncaspar").

This medicinal product can cause irritation on contact. The powder must therefore be handled and administered with particular care. Inhalation of the vapour and contact with the skin and mucosa, particularly that of the eyes, must be avoided; if the product comes in contact with eyes, skin, or mucous membranes, rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions on how to prepare, store and dispose of Oncaspar

Instructions for handling

1. Staff should be trained in how to handle and transfer the medicinal product (pregnant staff should be excluded from working with this medicinal product).
2. Aseptic technique must be used.
3. Procedures for proper handling of antineoplastic agents should be observed.
4. The use of disposable gloves and protective garments is recommended when handling Oncaspar.
5. All items for administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste disposal bags for high-temperature incineration.

Reconstitution

1. 5.2 ml water for injections are injected into the vial using a syringe and 21 gauge needle.
2. The vial should be gently swirled until the powder is reconstituted.
3. After reconstitution, the solution should be clear, colourless and free from visible foreign particles. Do not use if the reconstituted solution is cloudy or if a precipitate has formed. Do not shake.
4. The solution should be used within 24 hours after reconstitution, when stored below 25°C.

Administration

1. Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, only a clear, colourless solution free from visible foreign particles should be used.
2. The medicinal product should be administered intravenously or intramuscularly. The solution should be administered slowly.
For intramuscular injection, the volume should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults.
For intravenous administration, the reconstituted solution should be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.
The diluted solution can be given over 1 to 2 hours together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or 5% glucose.



Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar.

After dilution, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C–8°C for up to 48 hours.

Disposal

Oncaspar is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Further detailed information can be found in the SmPC.



Переклад українською мовою інформації про застосування
лікарського засобу

299

ОНКАСПАР, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій,

750 МО/мл, по 3750 МО у флаконах № 1

До Реєстраційного посвідчення № UA/18602/01/від 26.03.2021

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

**Онкаспар, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій 750 МО/мл
пегаспаргаза**

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко виявляти нову інформацію з безпеки. Ви можете допомогти, повідомляючи про будь-які побічні ефекти, які можуть виникнути у Вас. Див. кінець розділу 4 для отримання інструкцій щодо повідомлення про побічні ефекти.

Уважно прочитайте весь даний листок-вкладиш, перш ніж почати застосування цього засобу, оскільки він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, Вам знадобиться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є будь-які питання, зверніться до свого лікаря.
- Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, розкажіть про це лікарю. Це стосується будь-яких можливих побічних ефектів, які не вказані в цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Що містить даний листок-вкладиш

1. Що таке Онкаспар і для чого він використовується
2. Що Ви маєте знати перед тим, як почати застосовувати Онкаспар
3. Як застосовувати Онкаспар
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Онкаспар
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Онкаспар і для чого він застосовується

Онкаспар містить пегаспаргазу, яка є ферментом (аспарагіназою), що розщеплює аспарагін, важливий будівельний блок білків, без яких клітини не можуть вижити. Нормальні клітини можуть виробляти аспарагін для себе, в той час як деякі ракові клітини — ні. Онкаспар знижує рівень аспарагіну в ракових клітинах крові і зупиняє зростання ракових клітин.

Онкаспар застосовується для лікування гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) у дітей віком від народження до 18 років і дорослих. ГЛЛ — тип раку білих кров'яних клітин, при якому деякі незрілі лімфоцити (під назвою лімфобласти) починають неконтрольовано зростати, таким чином запобігаючи виробленню функціональних клітин крові. Онкаспар використовується разом з іншими лікарськими засобами.

2. Що Ви маєте знати перед тим, як почати застосовувати Онкаспар

Не слід використовувати Онкаспар:

- якщо Ви маєте алергію на пегаспаргазу або будь-який інший компонент цього лікарського засобу (перелічених у розділі 6).
- якщо Ви маєте важке захворювання печінки.
- якщо Ви коли-небудь мали панкреатит.
- якщо Ви коли-небудь мали сильну кровотечу після лікування аспарагіназою.
- якщо у Вас коли-небудь утворювались тромби після лікування аспарагіназою.



ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

300

Якщо щось з вищесказаного стосується Вас, розкажіть про це своєму лікарю. Якщо Ви є батьками дитини, яка отримує Онкаспар, повідомте лікаря, якщо щось з вищесказаного стосується Вашої дитини.

Попередження та запобіжні заходи

Поговоріть зі своїм лікарем до того, як почнете застосування Онкаспару. Цей лікарський засіб не підходить Вам:

- якщо у вас були серйозні алергічні реакції на інші форми аспарагінази, наприклад, свербіж, приливи жару або набряк дихальних шляхів, оскільки існує ризик розвитку серйозних алергічних реакцій на Онкаспар.
- якщо у Вас порушення згортання крові або у Вас коли-небудь був серйозний тип тромбозу.
- якщо у Вас лихоманка. Цей препарат може зробити Вас більш сприйнятливим до інфекцій.
- якщо Ви маєте порушення функції печінки або використовуєте інші лікарські засоби, які можуть пошкодити печінку. Коли Онкаспар використовується в поєднанні з іншою протираковою терапією, можуть виникнути порушення з боку печінки та центральної нервової системи.
- якщо ви страждаєте від болю в животі. Під час лікування Онкаспаром може виникнути запалення підшлункової залози, яке в деяких випадках може спричинити летальний наслідок.

Цей засіб може викликати коливання рівнів факторів згортання крові і може збільшити ризик кровотечі та/або утворення тромбів.

Якщо Ви є батьками дитини, яка отримує Онкаспар, повідомте лікаря, якщо щось з вищесказаного стосується Вашої дитини.

Під час лікування Онкаспаром

Під час введення Онкаспару Ви будете знаходитись під ретельним спостереженням протягом години після початку лікування з метою виявлення будь-яких ознак серйозних алергічних реакцій. Має бути забезпечений доступ до медичного обладнання і засобів, призначених для купірування алергічних реакцій.

Додаткові контрольні аналізи

Під час та після лікування для контролю Вашого стану здоров'я будуть регулярно проводити аналізи для визначення рівнів цукру в крові та сечі, аналізи з метою перевірки функцій печінки та підшлункової залози, а також інші аналізи, оскільки цей препарат може впливати на кров та інші органи.

Інші лікарські засоби та Онкаспар

Повідомте лікаря, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші ліки. Це дуже важливо, оскільки Онкаспар може посилити побічні ефекти інших лікарських засобів завдяки впливу на печінку, яка відіграє важливу роль у виведенні ліків з організму. Крім того, особливо важливо повідомити лікаря, якщо Ви також використовуєте будь-який з наступних лікарських засобів:

- імунізація живими вакцинами протягом трьох місяців після завершення лікування лейкозу. Це збільшує ризик виникнення інфекцій тяжкого ступеня.
- вінкристин, інший протираковий засіб. При одночасному застосуванні з Онкаспаром зростає ризик побічних ефектів або алергічних реакцій.
- лікарські засоби, які зменшують здатність крові до згортання, такі як антикоагулянти (наприклад, кумарин/варфарин і гепарин), дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні препарати (такі як ібупрофен або напроксен). При одночасному застосуванні з Онкаспаром зростає ризик порушення згортання крові.
- лікарські засоби, що для досягнення ефекту вимагають цитокинезу, наприклад, метотрексат (препарат, що використовується як для лікування раку, так і для лікування артриту), ефективність яких може зменшитись.
- преднізон, стероїдний препарат. При одночасному застосуванні з Онкаспаром зростає вплив на здатність крові до згортання.
- цитарабін, лікарський засіб, який застосовується для лікування раку, може впливати на ефективність Онкаспару.

Онкаспар також може викликати зміни функції печінки, які можуть вплинути на механізм дії інших лікарських засобів.

Вагітність та годування груддю

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, думайте, що можете бути вагітні або плануєте завагітніти, перед використанням цього препарату зверніться за порадою до лікаря.

Не слід застосовувати Онкаспар, якщо Ви вагітні, оскільки його ефекти під час вагітності не досліджувались. Ваш лікар вирішить, чи Ваше захворювання потребує лікування. Жінки дітородного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції під час лікування і протягом щонайменше 6 місяців після припинення лікування Онкаспаром. Пероральні контрацептивні засоби не є ефективним методом контрацепції під час лікування Онкаспаром. Зверніться до лікаря за рекомендаціями щодо найкращого доступного методу контрацепції. Чоловіки також повинні використовувати ефективну контрацепцію, якщо вони або їх партнерки застосовують Онкаспар.

Невідомо, чи потрапляє пегаспаргаза в грудне молоко. В якості запобіжного заходу під час лікування Онкаспаром необхідно припинити грудне вигодовування і не відновлювати до завершення лікування Онкаспаром.

Здатність керувати транспортом та працювати з механізмами

Не слід керувати транспортом та працювати з механізмами під час застосування цього препарату, оскільки це може викликати сонливість, втомлюваність або сплутаність свідомості.

Онкаспар містить натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію на дозу, тобто практично вільний від натрію.

3. Як застосовувати Онкаспар

Лікування Онкаспаром було призначене лікарем, який має досвід у використанні препаратів для лікування раку. Лікар вирішить, яку дозу лікарського засобу призначити і з якою частотою, залежно від віку і площі поверхні тіла, яка розраховується з урахуванням Вашого росту і ваги.

Лікарський засіб вводиться шляхом ін'єкції розчину у м'яз або, якщо це більш доцільно, у вену.

Якщо Ви отримаєте більшу дозу Онкаспару

Оскільки лікар буде вводити Вам засіб, навряд чи Ви отримаєте більшу дозу Онкаспару ніж потрібно Вам.

Випадкове передозування малоімовірне, тому що Ви будете знаходитись під ретельним спостереженням медичного персоналу та отримаєте належне лікування.

Якщо у вас є додаткові питання щодо використання цього засобу, зверніться до свого лікаря.

4. Можливі побічні ефекти

Як і інші препарати, цей лікарський засіб може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не в кожної людини.

Серйозні побічні ефекти

Негайно повідомте свого лікаря, якщо у Вас виникне будь-який з наступних побічних ефектів:

Дуже часті (можуть виникнути більше ніж у 1 особи на 10 людей)

- Запалення або інші розлади підшлункової залози (панкреатит), що викликають сильний біль у животі, який може поширюватися на спину, викликати блювоту, підвищення рівня цукру в крові;
- Серйозні алергічні реакції з такими симптомами, як висип, свербіж, набряки, кропив'янка, задишка, прискорене серцебиття і різке зниження артеріального тиску;
- Тяжкі інфекції, які супроводжуються дуже високою температурою тіла;
- Тромби.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



Часті (можуть виникнути до однієї особи на 10 людей)

- Кровотеча тяжкого ступеня або утворення синців;
- Інтенсивне тремтіння (судоми) та втрата свідомості;
- Печінкові проблеми (наприклад, зміна кольору шкіри або сечі або підвищення рівнів печінкових ферментів чи білірубину, підтверджене результатами лабораторних аналізів).

Рідко поширені (можуть виникнути до однієї особи на 1 000 людей)

- Печінкова недостатність.

Частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних)

- Шкірна реакція тяжкого ступеня під назвою токсичний епідермальний некроліз;
- Порушення функції нирок (наприклад, зміна обсягу сечі, що виділяється, набряк стоп і щиколоток);
- Інсульт;
- Тяжкі алергічні реакції, що можуть бути причиною втрати свідомості або можуть бути загрозою життю (анафілактичний шок).

Інші побічні ефекти

Поговоріть зі своїм лікарем, якщо у Вас виникне будь-який з наступних ситуацій:

Дуже часті (можуть виникнути більше однієї особи на 10 людей)

- Зміна функції підшлункової залози;
- Втрата ваги;
- Біль у ногах (який може бути симптомом тромбозу), біль у грудях або задишка (що може бути проявом наявності тромбів у легенях, стану під назвою легенева емболія);
- Втрата апетиту, загальна слабкість, блювота, діарея, нудота;
- Підвищення рівня цукру в крові.

Часті (можуть виникнути до однієї особи на 10 людей)

- Зниження кількості еритроцитів;
- Накопичення рідини в шлунку (асцит);
- Лихоманка та грипо-подібні симптоми;
- Утворення виразок в роті;
- Біль у спині, суглобі або животі;
- Високі рівні жиру і холестерину в крові; низький вміст калію в крові.

Рідко поширені (можуть виникнути до однієї особи на 1 000 людей)

- Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СОЗЛ), ознаками якого є головний біль, сплутаність свідомості, судоми і втрата зору, які зникають через деякий час.

Частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних)

- Зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів;
- Прискорене серцебиття;
- Кісти в підшлунковій залозі, набряк слинних залоз;
- Високий рівень сечовини в крові; антитіла до Онкаспару; високий рівень аміаку в крові; зниження рівня цукру в крові;
- Сонливість, сплутаність свідомості, легке посмикування пальців.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться побічні ефекти, які, за вашою думкою, можуть бути пов'язані з хіміотерапією, розкажіть про це своєму лікарю. Це стосується будь-яких побічних ефектів, не вказаних в цьому листку-вкладиші.

Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через:

Ірландія - HPRA Pharmacovigilance - Сайт: www.hpra.ie

Мальта - ADR reporting - Сайт: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

Повідомляючи про побічні ефекти, Ви допомагаєте збиранню інформації з безпеки цього лікарського засобу.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



5. Як зберігати Онкаспар

Зберігайте цей лікарський засіб в місцях, недоступних для дітей.

Не використовуйте цей засіб після дати завершення терміну придатності, вказаної на етикетці та на картонній коробці після позначки «EXP». Дата завершення терміну придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C-8°C).

Не заморожувати.

Після відновлення та розведення лікарського засобу слід негайно використати розчин. Якщо негайне використання неможливе, розведений розчин можна зберігати до 48 годин при температурі 2°C-8°C.

Не використовуйте цей препарат, якщо Ви помітили, що відновлений розчин мутний або містить видимі частинки.

Не викидайте жодні залишки даного препарату у стічні води. Спитайте фармацевта, яким чином слід утилізувати невикористані лікарські засоби. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Онкаспар

Діючою речовиною Онкаспару є пегаспаргаза. Кожен флакон містить 3750 МО пегаспаргази.

Після відновлення, 1 мл розчину містить 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

Іншими інгредієнтами є: натрію гідрофосфат, гептагідрат (дигідрат), натрію дигідрофосфату, дигідрат, натрію хлорид, сахароза, натрію гідроксид (для регулювання pH), кислота хлористоводнева (для регулювання pH) (див. розділ 2 «Онкаспар містить натрій»).

Як виглядає Онкаспар та вміст упаковки

Онкаспар це порошок білого чи майже білого кольору. Після відновлення розчин є прозорим та безбарвним і не містить видимих сторонніх часток.

Кожна упаковка містить 1 скляний флакон з 3 750 МО пегаспаргази.

Власник реєстраційного посвідчення

Ле Лаборатуар Серв'є

50, рю Карно

92284 Сюрен седекс

Франція

Виробник

Лабораторії Серв'є Індастрі

905 рут де Саран

45520 Жиді

Франція

Для отримання додаткової інформації про цей лікарський засіб зверніться до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

Ірландія

Серв'є Лабораторіз (Ірландія) Лтд.

Тел.: + 353 (0)1 663 8110

Мальта

Ві. Джі. Саломон Фарма Лтд

Тел.: +356 21 22 01 74



Цей листок-вкладиш було востаннє переглянуто у квітні 2020 р.

Детальна інформація про цей лікарський засіб міститься на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>.

Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників:

Настійно рекомендується щоразу, коли Онкаспар вводиться пацієнту, записувати ім'я та номер серії препарату, щоб мати зв'язок між пацієнтом і серією лікарського засобу.

Через непередбачуваність побічних реакцій Онкаспар має вводити лише медичний персонал, який має досвід у використанні хіміотерапевтичних протиракових лікарських засобів.

Особливо у пацієнтів з відомою гіперчутливістю до інших форм L-аспарагінази, під час терапії можуть виникати реакції гіперчутливості до Онкаспару, наприклад, анафілаксія. Рутинним запобіжним заходом є спостереження за пацієнтами протягом години за наявності доступу до реанімаційного обладнання та інших засобів, необхідних для лікування анафілаксії (адреналіну, кисню, внутрішньовенних кортикостероїдів тощо).

Слід поінформувати пацієнтів про можливі реакції гіперчутливості до Онкаспару, включаючи раптову анафілаксію. Пацієнти, які отримують Онкаспар, піддаються підвищеному ризику кровотеч і тромботичних розладів. Слід пояснити пацієнтам, що Онкаспар не можна застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, пов'язаними з підвищеним ризиком кровотеч (див. розділ 2 «Інші лікарські засоби та Онкаспар»).

У разі контакту цей лікарський засіб може викликати подразнення. Тому порошок слід обробляти і вводити з особливою обережністю. Необхідно уникати вдихання парів і контакту зі шкірою та слизовою оболонкою, особливо очей; у разі контакту препарату з очима, шкірою або слизовими оболонками слід негайно промити уражене місце великою кількістю води протягом принаймні 15 хвилин.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або залишки матеріалу мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

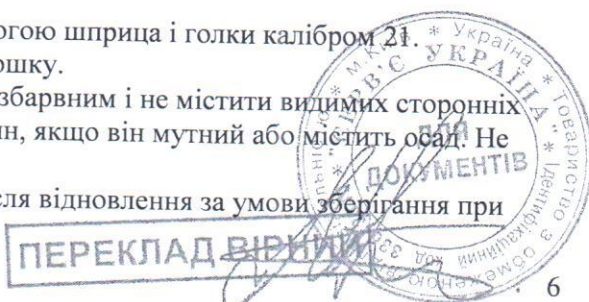
Інструкції з приготування, зберігання та утилізації Онкаспару

Інструкції з поводження з лікарським засобом

1. Персонал має пройти навчання стосовно методів поводження з лікарським засобом та його перенесення (слід виключити вагітних співробітниць з роботи з цим лікарським засобом).
2. Необхідно використовувати асептичний метод.
3. Слід дотримуватись процедур належного поводження з антинеопластичними засобами.
4. При поводженні з Онкаспаром рекомендується використання одноразових рукавичок і захисного одягу.
5. Всі елементи, необхідні для введення або очищення, включаючи рукавички, мають бути поміщені у мішки для утилізації відходів з високим ступенем ризику для високотемпературного спалювання.

Відновлення

1. 5,2 мл води для ін'єкцій вводять у флакон за допомогою шприца і голки калібром 21.
2. Флакон слід обережно обертати до розведення порошку.
3. Після відновлення, розчин має бути прозорим та безбарвним і не містити видимих сторонніх часток. Не слід використовувати відновлений розчин, якщо він мутний або містить осад. Не струшувати.
4. Розчин слід використовувати протягом 24 годин після відновлення за умови зберігання при температурі нижче 25°C.



Введення лікарського засобу

1. Перед введенням парентеральні лікарські засоби необхідно перевіряти на наявність механічних включень і використовувати тільки прозорий безбарвний розчин, що не містить видимих сторонніх часток.
2. Лікарський засіб призначений лише для внутрішньовенного чи внутрішньом'язового введення. Розчин слід вводити повільно.
При внутрішньом'язовому застосуванні об'єм введення не має перевищувати 2 мл у дітей та підлітків і 3 мл у дорослих.
Для внутрішньовенного введення відновлений розчин слід розвести в 100 мл розчину натрію хлориду для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %) або 5 %-ному розчині глюкози.
Розведений розчин можна вводити протягом 1-2 годин разом з інфузією розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %) або 5%-ного розчину глюкози, яка вже вводиться. Під час введення Онкаспару не слід вводити інші лікарські засоби за допомогою тієї самої внутрішньовенної інфузійної системи.
Після розведення лікарського засобу слід негайно використати розчин. Якщо негайне використання неможливе, розведений розчин можна зберігати до 48 годин при температурі 2°C-8°C.

Утилізація

Онкаспар призначений лише для одноразового застосування. Будь-який невикористаний лікарський засіб або залишки матеріалу мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.
Додаткова детальна інформація знаходиться в Короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC).



Інформація про застосування лікарського засобу
ОНКАСПАР, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій,
 750 МО/мл, по 3750 МО у флаконі № 1
 До реєстраційного посвідчення № UA/18602/04/01 від 26.03.2021

Package leaflet: Information for the user

Oncaspar 750 U/ml **powder for solution for injection/infusion** pegaspargase

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Oncaspar is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Oncaspar
3. How Oncaspar is given
4. Possible side effects
5. How to store Oncaspar
6. Contents of the pack and other information

1. What Oncaspar is and what it is used for

Oncaspar contains pegaspargase, which is an enzyme (asparaginase) that breaks down asparagine, an important building block of proteins without which cells cannot survive. Normal cells can make asparagine for themselves, while some cancer cells cannot. Oncaspar lowers asparagine level in blood cancer cells and stops the cancer cells growing.

Oncaspar is used to treat acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in children from birth to 18 years and adults. ALL is a white blood cell cancer type in which certain immature white cells (named lymphoblasts) start growing out of control thus preventing the production of functional blood cells. Oncaspar is used together with other medicines.

2. What you need to know before you are given Oncaspar

Do not use Oncaspar:

- if you are allergic to pegaspargase or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you have severe hepatic disease.
- if you ever had pancreatitis.
- if you ever had severe bleeding following asparaginase therapy.
- if you ever had blood clots following asparaginase therapy.

Tell your doctor if any of these conditions apply to you. If you are the parent of a child who is being treated with Oncaspar, please tell the doctor if any of them apply to your child.



Warnings and precautions

Talk to your doctor before you are given Oncaspar. This medicine may not be suitable for you:

- if you have had serious allergic reactions to other forms of asparaginase, for example itching, flushing or swelling of the airways, because major allergic reactions to Oncaspar can occur.
- if you suffer from a bleeding disorder or had serious blood clots.
- if you get a fever. This medicine may make you more susceptible to infections.
- if you have had poor liver function or are using other medicines which may harm the liver.

When Oncaspar is used in combination with other cancer treatments, liver and central nervous system damage can occur.

- if you suffer abdominal pain. Inflammation of the pancreas, that in some cases caused death, can occur with Oncaspar treatment.

This medicine can lead to fluctuations in clotting factors and may increase the risk of bleeding and/or clotting.

If you are the parent of a child being treated with Oncaspar, tell the doctor if any of the above conditions apply to your child.

During treatment with Oncaspar

During Oncaspar administration you will be closely watched for an hour after the start of treatment for any signs of serious allergic reactions.

Medical equipment to treat allergic reactions will be available nearby.

Additional monitoring tests

Blood and urine sugar levels, liver and pancreas function and other tests will be carried out regularly to monitor your health during and after treatment because this medicine can affect your blood and other organs.

Other medicines and Oncaspar

Tell your doctor if you are using, have recently used or might use any other medicines.

This is important as Oncaspar may increase the side effects of other medicines through its effect on the liver which plays an important role in removing medicines from the body.

In addition, it is especially important to tell your doctor if you are also using any of the following medicines:

- immunisation with live vaccines within three months of completing your leukaemia treatment. This will increase the risk of severe infections.
- vincristine, another cancer medicine. If used at the same time as Oncaspar there is an increased risk of side effects or allergic reactions.
- medicines which reduce the blood's ability to clot such as anticoagulants (e.g., coumarin/warfarin and heparin), dipyridamol, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory medicines (such as ibuprofen or naproxen). If used at the same time as Oncaspar, there is a higher risk of bleeding disorders.
- medicines which require cell division for their effect, for example, methotrexate (a medicine used for cancer as well as arthritis treatment) may have a decrease in its effect.
- prednisone, a steroid medicine. If used at the same time as Oncaspar, the effects on the clotting ability of your blood are increased.
- cytarabine, a medicine which can be used in cancer treatment, and could interfere with the effects of Oncaspar.

Oncaspar can also cause changes in liver function which can affect the way other medicines work.



Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

You should not use Oncaspar if you are pregnant because its effects during pregnancy have not been studied. Your physician will decide whether your disease requires treatment. Women who are able to get pregnant must use reliable contraception during treatment, and for at least 6 months after Oncaspar treatment has been discontinued. Oral contraception is not an effective method of contraception while on treatment with Oncaspar. Ask your doctor for advice on the best contraceptive method that you can use. Men must also use effective contraception while they or their partners are treated with Oncaspar.

It is not known whether pegaspargase is excreted into the breast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be re-started until after treatment with Oncaspar has been discontinued.

Driving and using machines

Do not drive or use machines when using this medicine because it may make you feel drowsy, tired or confused.

Oncaspar contains sodium

This medicine contains less than 1 mmol sodium per dose, i.e., it is essentially 'sodium-free'.

3. How Oncaspar is given

Your treatment with Oncaspar has been prescribed by a doctor experienced in medicines used to treat cancer. Your doctor will decide what dose of the medicine is needed and how often, based on your age and body surface area which is calculated from your height and weight.

The medicine is given as a solution by injection into a muscle or, if more suitable, into a vein.

If you are given too much Oncaspar

As your doctor will administer the medicine, it is very unlikely you will be given more than you need.

In the unlikely event of accidental overdose, you will be monitored carefully by medical staff and treated appropriately.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Tell your doctor **immediately** if you get any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- Inflammation or other disorders of the pancreas (pancreatitis) causing severe stomach pain which may spread to your back, vomiting, increase in blood sugar levels;
- Serious allergic reactions with symptoms such as rash, itching, swelling, hives, shortness of breath, fast heart beat and drop in blood pressure;
- Severe infection with very high fever;
- Blood clots.



Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Severe bleeding or bruising;
- Violent shaking (seizures) and loss of consciousness;
- Problems with your liver (e.g., change in color of your skin or urine or stool and laboratory results of elevated liver enzymes or bilirubin).

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Liver failure.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- Severe skin reaction called toxic epidermal necrolysis;
- Loss of kidney function (e.g., change in urine output, swelling of feet and ankles);
- Stroke;
- Severe allergic reaction that may cause loss of consciousness and could be life-threatening (anaphylactic shock).

Other side effects

Talk to your doctor if you get any of the following:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- Changes in the function of the pancreas;
- Weight loss;
- Leg pain (which could be a symptom of thrombosis), chest pain or shortness of breath (which may be a symptom of blood clots in the lungs, called pulmonary embolism);
- Loss of appetite, general weakness, vomiting, diarrhoea, nausea;
- Increased blood sugar levels.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- Decreased number of red blood cells;
- Build-up of fluid in the stomach (ascites);
- Fever and flu-like symptoms;
- Mouth sores;
- Back, joint or abdominal pain;
- High levels of fat and cholesterol in your blood; low potassium in your blood.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)

- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), a syndrome characterised by headache, confusion, seizures and visual loss which resolves after some time.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- Decreased number of white blood cells and platelets;
- Palpitations;
- Cysts in your pancreas, swelling of the salivary glands;
- High levels of urea in your blood; antibodies against Oncaspar; high levels of ammonia in your blood; decreased blood sugar levels;
- Sleepiness, confusion, mild twitching of the fingers.

Reporting of side effects

If you get any side effects you think might be related to your chemotherapy, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly via:

Ireland – HPRA Pharmacovigilance – Website: www.hpra.ie

Malta – ADR reporting – Website: www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.



5. How to store Oncaspar

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C–8°C).

Do not freeze.

After the medicinal product has been reconstituted and diluted, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C–8°C for up to 48 hours.

Do not use this medicine if you notice the reconstituted solution is cloudy or has visible particles.

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask the pharmacist how to dispose of unused medicines. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Oncaspar contains

The active substance is pegaspargase. Each vial contains 3,750 U of pegaspargase.

After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U pegaspargase (750 U/ml).

The other ingredients are: disodium phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, sucrose, sodium hydroxide (for pH adjustment), hydrochloric acid (for pH adjustment) (see section 2 "Oncaspar contains sodium").

What Oncaspar looks like and contents of the pack

Oncaspar is a white to off-white powder. After reconstitution, the solution is clear, colourless and free from visible foreign particles.

Each pack contains 1 glass vial with 3,750 U pegaspargase.

Marketing Authorisation Holder

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – France

Manufacturer

Les Laboratoires Servier Industrie

905, route de Saran
45520 Gidy – France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: + 353 (0)1 663 8110

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

This leaflet was last revised in April 2020

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>.



The following information is intended for healthcare professionals only:

It is strongly recommended that every time Oncaspar is administered to a patient, the name and lot number of the product are recorded in order to link the patient and the lot of the product.

In view of the unpredictability of adverse reactions, Oncaspar should be administered only by health care personnel experienced in the use of cancer chemotherapeutic medicinal products.

Particularly in patients with known hypersensitivity to the other forms of L-asparaginase, hypersensitivity reactions to Oncaspar can occur during the therapy, e.g., anaphylaxis.

A routine precaution is to observe the patients for an hour with resuscitation equipment and other items required for the treatment of anaphylaxis in readiness (epinephrine, oxygen, intravenous steroids etc.).

Patients should be informed about possible hypersensitivity reactions to Oncaspar, including immediate anaphylaxis. Patients who receive Oncaspar are at increased risk of bleeding and thrombotic disorders. It should be explained to patients that Oncaspar should not be used at the same time as other medicines associated with an increased risk of bleeding (see section 2 "Other medicines and Oncaspar").

This medicinal product can cause irritation on contact. The powder must therefore be handled and administered with particular care. Inhalation of the vapour and contact with the skin and mucosa, particularly that of the eyes, must be avoided; if the product comes in contact with eyes, skin, or mucous membranes, rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions on how to prepare, store and dispose of Oncaspar

Instructions for handling

1. Staff should be trained in how to handle and transfer the medicinal product (pregnant staff should be excluded from working with this medicinal product).
2. Aseptic technique must be used.
3. Procedures for proper handling of antineoplastic agents should be observed.
4. The use of disposable gloves and protective garments is recommended when handling Oncaspar.
5. All items for administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste disposal bags for high-temperature incineration.

Reconstitution

1. 5.2 ml water for injections are injected into the vial using a syringe and 21 gauge needle.
2. The vial should be gently swirled until the powder is reconstituted.
3. After reconstitution, the solution should be clear, colourless and free from visible foreign particles. Do not use if the reconstituted solution is cloudy or if a precipitate has formed. Do not shake.
4. The solution should be used within 24 hours after reconstitution, when stored below 25°C.

Administration

1. Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, only a clear, colourless solution free from visible foreign particles should be used.
2. The medicinal product should be administered intravenously or intramuscularly. The solution should be administered slowly.

For intramuscular injection, the volume should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults.

For intravenous administration, the reconstituted solution should be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.

The diluted solution can be given over 1 to 2 hours together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or 5% glucose.



Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar.

After dilution, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C–8°C for up to 48 hours.

Disposal

Oncaspar is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Further detailed information can be found in the SmPC.



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Онкаспар, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 750 МО/мл.

2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД

В кожному флаконі міститься 3750 одиниць (МО)** пегаспаргази*.
Після відновлення в 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

* Діюча речовина є ковалентним кон'югатом L-аспарагінази, отриманої з *Escherichia coli*, з монометоксиполіетиленгліколем

** Одна одиниця визначена, як кількість ферменту, необхідна для вивільнення 1 мкмоль амонію за хвилину при рН 7,3 та температурі 37 °С

Силу дії цього лікарського засобу не слід порівнювати з силою дії інших пегільованих або неpegильованих білків того ж терапевтичного класу. Для отримання додаткової інформації див. розділ 5.1.

Повний перелік допоміжних речовин наведений в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.
Порошок білого або майже білого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Онкаспар показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфатичному лейкозі (ГЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Онкаспар призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістами галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Засіб слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Необхідний ретельний моніторинг пацієнтів та всебічне обстеження для виявлення побічних реакцій протягом всього періоду введення (див. розділ 4.4).

Дозування

Онкаспар, як правило, застосовують в якості складової комбінованої хіміотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами (див. також розділ 4.5).

Діти та дорослі віком ≤21 років

Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ(BSA)) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар)/ м^2 площі поверхні тіла через кожні 14 днів.

Для дітей з площею поверхні тіла $< 0,6 \text{ м}^2$ доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар)/кг маси тіла через кожні 14 днів.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



Дорослі віком >21 років

Якщо лікар не призначив інакше, рекомендована доза для дорослих віком >21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар)/м² площі поверхні тіла через кожні 14 днів.

Моніторинг терапії повинен ґрунтуватись на мінімальній активності аспарагінази в сироватці крові, визначеної перед наступним введенням пегаспаргази. Якщо активність аспарагінази не досягає цільового рівня, слід розглянути доцільність переходу на інший препарат аспаргінази (див. розділ 4.4).

Особливі категорії пацієнтівНиркова недостатність

Оскільки пегаспаргаза є білком з високою молекулярною масою, вона не виводиться нирками, отже, коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю не потрібне.

Печінкова недостатність

Коригування дози пацієнтам із печінковою недостатністю не потрібне.

Пацієнти літнього віку

Наявні дані щодо пацієнтів віком понад 65 років є обмеженими.

Спосіб застосування

Онкаспар слід вводити в формі внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії.

При менших об'ємах перевагу слід надавати внутрішньом'язовому способу введення. У випадку введення засобу Онкаспар у формі внутрішньом'язової ін'єкції об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. У випадку більшого об'єму дозу слід розподіляти та вводити у кілька ділянок.

Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар, як правило, становить від однієї до двох годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9%), розчині для ін'єкцій, або 5% розчині глюкози.

Розведений розчин можна вводити разом з інфузією, яку вже вводять, або із розчином натрію хлориду, 9 мг/мл, або 5% розчином глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар.

Інструкції із відновлення та розведення цього лікарського засобу перед введенням наведені у розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини наведені розділі 6.1.

Печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубину у понад три рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансамінази – у понад 10 разів вищий за ВМН).

Серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням L-аспарагінази.

Панкреатит в анамнезі, в тому числі панкреатит, пов'язаний із попередньою терапією із застосуванням L-аспарагінази (див. розділ 4.4).

Серйозні геморагічні події в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією із застосуванням L-аспарагінази (див. розділ 4.4).

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Простежуваність

Для покращення відслідковування біологічних медичних препаратів, слід чітко реєструвати назву та номер серії введеного препарату.

Антитіла до аспарагінази

Антитіла до аспарагінази можуть бути пов'язані із низькою активністю аспарагінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. У цьому разі слід розглянути доцільність переходу на інший препарат аспарагінази.

Визначення активності аспарагінази у сироватці або плазмі крові може бути корисним для виключення пришвидшеного зниження активності аспарагінази.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозливою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспарагінази, отриманих з *E. coli*. Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання (див. розділи 4.3 та 4.8).

В якості рутинного запобіжного заходу необхідний моніторинг стану пацієнта протягом години після введення; повинне бути наявне реанімаційне обладнання та інші належні заходи, необхідні на випадок анафілактичної реакції (адреналін, кисень, внутрішньовенні стероїди, тощо). У разі серйозної реакції гіперчутливості застосування засобу Онкаспар слід припинити (див. розділи 4.3 та 4.8). В залежності від ступеня тяжкості симптомів в якості антидоту можливе застосування антигістамінних засобів, кортикостероїдів та вазопресорних засобів.

Вплив на підшлункову залозу

При застосуванні Онкаспару повідомлялось про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками (див. розділ 4.8).

Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною смерті.

При підозрі на панкреатит подальше застосування засобу Онкаспар слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар не слід.

Необхідний частий моніторинг вмісту амілази та/або ліпази у сироватці крові для виявлення ранніх ознак запалення підшлункової залози. Оскільки можливе порушення переносимості глюкози при одночасному застосуванні лікарського засобу Онкаспар та преднізолону, необхідний моніторинг вмісту глюкози в крові.

Коагулопатія

Можливе виникнення тромботичних подій серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу (див. розділ 4.8). Застосування Онкаспару у пацієнтів із тромботичними подіями серйозного ступеня необхідно припинити.

Збільшений протромбіновий час (ПЧ), збільшений частковий тромбопластиновий час (ЧТЧ) та гіпофібриногенемія можливі у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення, зокрема, у разі одночасного застосування інших лікарських засобів антикоагулянтної дії, таких, як ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (див. розділ 4.5), або одночасно із хіміотерапією із застосування метотрексату, даунорубіцину, кортикостероїдів. У разі істотного зниження вмісту фібриногену або дефіциту антитромбіну III (АТIII) слід розглянути доцільність належної замісної терапії.

Вплив на печінку

Комбінована терапія із застосуванням лікарського засобу Онкаспар та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня.

Слід бути обережними при застосуванні засобу Онкаспар в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функцій печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів печінкових функцій.

Можливий збільшений ризик гепатотоксичності для пацієнтів, позитивних за філадельфійською хромосомою, які отримують комбіновану терапію із застосуванням інгібіторів тирозинкінази (наприклад іматинібу) та L-аспарагінази. Це слід брати до уваги при розгляді можливості застосування Онкаспару пацієнтам цієї популяції.

З урахуванням ризику гіпербілірубінемії рекомендований моніторинг рівня білірубину до початку терапії та перед введенням кожної дози.

Вплив на центральну нервову систему

Комбінована терапія із застосуванням засобу Онкаспар може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялося про випадки енцефалопатії (в тому числі синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії) (див. розділ 4.8).

Онкаспар може спричиняти ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар застосовують одночасно з лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкристин та метотрексат, див. розділ 4.5).

Мієлосупресія

Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано (внаслідок зміни мієлосупресивної дії інших лікарських засобів, таких, як метотрексат або 6-меркаптопурин). Отже, застосування Онкаспару може збільшити ризик інфекцій.

Зниження кількості циркулюючих лімфобластів часто є доволі значущим, а нормальний або занижений вміст лейкоцитів часто спостерігають протягом перших днів після початку терапії. Це може бути пов'язаним з істотним зростанням вмісту у сироватці крові сечової кислоти. Можливий розвиток сечокислої нефропатії. Для моніторингу терапевтичного ефекту необхідний ретельний моніторинг показників периферичної крові та кісткового мозку пацієнта.

Гіперамоніємія

Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспаргіну та глутаміну на аспарагінову кислоту та глутамінову кислоту, з виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій (див. розділ 5.1). Внутрішньовенне введення аспарагінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення.

Симптоми гіперамоніємії часто є ~~видко помітними~~ носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювоту, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до смерті. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію.

Контрацепція

Слід застосовувати ефективний метод неоральної контрацепції в період терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії. Оскільки непряма взаємодія між оральними контрацептивами та пегаспаргазою не може бути виключена, застосування оральних контрацептивів не розглядають, як прийнятний метод контрацепції (див. розділи 4.5 та 4.6).

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто майже «вільний від натрію».

4.5 Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білків у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками.

Також, внаслідок інгібування синтезу білків та поділу клітин, пегаспаргаза може порушувати механізм дії інших речовин, ефект яких залежить від поділу клітин, наприклад метотрексату.

Взаємодія метотрексату та цитарабіну з лікарським засобом Онкаспар може розрізнитись – їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Якщо ці речовини застосовують після лікарського засобу Онкаспар, можливе антагоністичне зниження ефекту пегаспаргази.

Пегаспаргаза може перешкоджати метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білків та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хіміотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з ізоферментами CYP.

При застосуванні лікарського засобу Онкаспар можливе коливання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережними при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин, гепарин, дипіридамол, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні лікарські засоби, або при одночасному проведенні хіміотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів.

У разі одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад, преднізолону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (наприклад, зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, AT III) можуть бути більш істотними.

При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитись. При введенні лікарського засобу Онкаспар перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити принаймні за 12 годин до введення засобу Онкаспар, для мінімізації токсичного впливу.

Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів не може бути виключена, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження виведення печінкою оральних контрацептивів. Отже, одночасне застосування засобу Онкаспар та оральних контрацептивів не рекомендоване. Жінкам дітородного віку слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів (див. розділи 4.4 та 4.6).

Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявністю основного захворювання та комбінованою хіміотерапією (див. розділ 4.4). З огляду на це вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Жінки дітородного віку / Контрацепція для чоловіків та жінок

Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період терапії та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар. Оскільки непряма взаємодія між оральними контрацептивами та пегаспаргазою не може бути виключена, оральні контрацептиви не розглядають, як засіб, що забезпечує достатню безпеку в такій клінічній ситуації. Жінкам дітородного віку слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів (див. розділи 4.4 та 4.5).



Вагітність

Дані щодо застосування L-аспарагінази обмежені, а дані щодо застосування лікарського засобу Онкаспар в період вагітності відсутні. Дослідження впливу пегаспаргази на репродуктивні функції тварин не проводили, а в дослідженнях L-аспарагінази на тваринах було продемонстровано тератогенний вплив (див. розділ 5.3). Внаслідок цього, а також з урахуванням фармакологічних властивостей, Онкаспар не слід застосовувати в період вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає введення пегаспаргази.

Годування груддю

Невідомо чи проникає пегаспаргаза у грудне молоко. З урахуванням фармакологічних властивостей, ризик для новонароджених/немовлят, які отримують годування груддю, не може бути виключеним. В якості запобіжного заходу, годування груддю слід припинити на період терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар і його не слід поновлювати аж до завершення терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар.

Фертильність

Дослідження для визначення впливу пегаспаргази на фертильність не проводили.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Онкаспар завдає істотного впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Повідомлялось про такі побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, непритомність, судоми.

Пацієнтам, які отримують Онкаспар, слід рекомендувати не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами, якщо у них наявні ці або інші побічні реакції, здатні впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами (див. розділ 4.4).

4.8 Побічні реакції

Короткий опис профілю безпеки

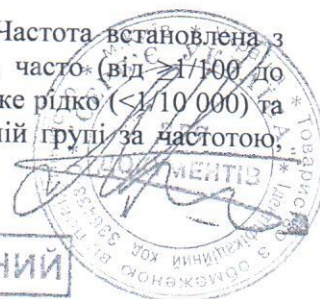
Інформація щодо побічних реакцій, описаних в цьому розділі, ґрунтується на даних клінічних досліджень та післяреєстраційному досвіді застосування засобу Онкаспар в терапії пацієнтів з ГЛЛ. Профіль безпеки ґрунтується на даних рандомізованих, контрольованих, проспективних, відкритих багатоцентрових досліджень із внутрішньовенним введенням лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м², в якості порівняльного лікарського засобу (дослідження DFCI 11-001 та AALL07P4). Також, для визначення профілю безпеки були використані дані досліджень при внутрішньом'язовому введенні лікарського засобу Онкаспар (дослідження CCG-1962 та CCG-1991) (див. розділ 5.1).

Найчастішими побічними реакціями на Онкаспар (спостерігались принаймні в двох дослідженнях з частотою >10%) були: збільшення вмісту аланін амінотрансферази, збільшення вмісту аспартат амінотрансферази, збільшення вмісту білірубину в крові, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу, гіпертригліцеридемія, гіперглікемія та фебрильна нейтропенія.

Найчастішими тяжкими побічними реакціями на Онкаспар (ступеня 3 або 4), які спостерігались в дослідженнях DFCI 11-001 та AALL07P4 з частотою >5%, були: збільшення вмісту аланін амінотрансферази, збільшення вмісту аспартат амінотрансферази, підвищення рівня білірубину в крові, фебрильна нейтропенія, гіперглікемія, збільшення вмісту ліпази та панкреатит.

Перелік побічних реакцій в табличній формі

Інформація щодо побічних реакцій та їх частоти наведена в Таблиці 1. Частота встановлена з урахуванням наступних загальноприйнятих критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$) та частота невідома (не може бути визначена за наявними даними). В кожній групі за частотою перелік побічних реакцій наведений у порядку зниження серйозності.



Таблиця 1: Побічні реакції, пов'язані з терапією із застосуванням лікарського засобу Онкаспар

Стандарт MedDRA системно-органный клас (MedDRA – словник медичних термінів для регуляторної діяльності)	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Часто: Інфекційні захворювання, сепсис
Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Дуже часто: фебрильна нейтропенія Часто: анемія, коагулопатія Частота невідома: недостатність кісткового мозку
Порушення з боку імунної системи	Дуже часто: реакція підвищеної чутливості, кропив'янка, анафілактична реакція Частота невідома: анафілактичний шок
Порушення обміну речовин та розлади харчування	Дуже часто: зниження апетиту, гіперглікемія Часто: гіперліпідемія, гіперхолестеринемія Частота невідома: діабетичний кетоацидоз, гіпоглікемія
Порушення з боку психіки	Частота невідома: сплутаний стан свідомості
Порушення з боку нервової системи	Часто: судоми, периферична моторна нейропатія, непритомність Рідко: синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії Частота невідома: сонливість, тремор*
Порушення з боку судин	Дуже часто: емболія** Часто: тромбоз*** Частота невідома: інсульт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу
Порушення з боку дихальних шляхів, органів торакального відділу та середостіння	Часто: гіпоксія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто: панкреатит, діарея, абдомінальний біль, нудота Часто: блювота, стоматит, асцит Рідко: некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит Частота невідома: псевдокіста підшлункової залози, паротит*
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто: шкірні висипання Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз*
Гепатобіліарні порушення	Часто: гепатотоксичність, стеатоз печінки Рідко: некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність
Порушення з боку скелетних м'язів та сполучних тканин	Часто: Біль в кінцівках
Порушення з боку нирок	Частота невідома: гостра ниркова недостатність*



та сечових шляхів	
Системні порушення та порушення за місцем введення	Частота невідома: пірексія
Порушення, виявлені за результатами інструментальних обстежень	Дуже часто: зниження маси тіла, гіпоальбумінемія, збільшення вмісту аланін амінотрансферази, збільшення вмісту аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія, зниження вмісту фібриногену в крові, збільшення вмісту ліпази, збільшення вмісту амілази, збільшення часткового активованого тромбoplastинового часу, підвищення рівня білірубину в крові Часто: Збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія, збільшення холестерину в крові, гіпофібриногенемія, збільшення вмісту гама-глутаміл трансферази Частота невідома: збільшення вмісту сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів, гіперамоніємія

* Небажані реакції, що спостерігались при введенні інших аспарагіназ цього ж класу

** Випадки емболії легеневої артерії, тромбозу вен, тромбозу вен кінцівок та поверхневого тромбофлебиту спостерігались в дослідженні DFCI 11-001

*** Назва : Тромбоз ЦНС

Опис окремих побічних реакцій

Спостерігались наступні побічні реакції, пов'язані із терапією із застосуванням аспарагінази. Хоча вони не були безпосередньо пов'язаними із застосуванням пегаспаргази, вони можуть виникнути при застосуванні лікарського засобу Онкаспар:

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Онкаспар може викликати мієлосупресію низького та середнього ступеня тяжкості, із можливістю ураження усіх трьох ліній кров'яних клітин.

Приблизно половина усіх серйозних випадків крововиливу та тромбозу впливають на судини головного мозку, а також можуть призвести до таких наслідків: інсульт, судоми, головний біль або непритомність.

Порушення з боку нервової системи

Онкаспар може викликати порушення функцій центральної нервової системи, проявами яких є конвульсії та, рідше, сплутаний стан свідомості та сонливість (незначне порушення свідомості).

У рідкісних випадках можливий синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS).

В дуже поодиноких випадках спостерігали легкий тремор пальців.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Приблизно у половини пацієнтів виникають реакції низького та середнього ступеня тяжкості з боку шлунково-кишкової системи, такі, як втрата апетиту, нудота, блювота, абдомінальні спазми, діарея та втрата маси тіла.

Часто можливий гострий панкреатит. Наявні окремі повідомлення про випадки утворення псевдокісти (протягом до чотирьох місяців після останнього введення).

Геморагічний або некротизуючий панкреатит виникають рідко. Описаний один випадок панкреатиту з одночасним гострим паротитом на фоні терапії із застосуванням L-аспарагінази. Є повідомлення про окремі випадки геморагічного або некротизуючого панкреатиту з летальним наслідком.

Можливе збільшення вмісту амілази в сироватці крові в період або після завершення терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Порушення з боку нирок та сечових шляхів

Гостра ниркова недостатність можлива у рідкісних випадках протягом терапії із застосуванням, в тому числі, L- аспарагінази .

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Можуть бути прояви шкіряних алергічних реакцій. Описаний один випадок токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла), пов'язаний із L-аспарагіназою .

Порушення з боку ендокринної системи

Зміни ендокринних функцій підшлункової залози спостерігають часто, їхніми проявами, головним чином, є порушення метаболічного перетворення глюкози. Описані випадки, як діабетичного кетоацидозу, так і гіперосмолярної гіперглікемії, які, як правило, відповідають за введення інсуліну.

Порушення обміну речовин та розлади харчування

Випадки зміни вмісту ліпідів у сироватці крові, а також зміна показників вмісту ліпідів у сироватці крові, у більшості випадків без клінічних симптомів, є дуже рідкісними . Підвищення вмісту сечовини у сироватці крові виникає регулярно, є незалежним від дози і майже завжди є ознакою порушення балансу преренального метаболізму.

Системні порушення та порушення за місцем введення

Після ін'єкції можлива пірексія, яка зазвичай минає спонтанно.

Порушення з боку імунної системи

Були виявлені специфічні антитіла до пегаспаргази; нечасто вони асоціювались із реакціями підвищеної чутливості. Також було виявлено нейтралізуючі антитіла, які знижують клінічну ефективність.

Реакції підвищеної чутливості до лікарського засобу Онкаспар, включно із загрозливими життю анафілактичними реакціями, ангіоневротичним набряком, набряком губ, набряком повік, еритемою, зниженням артеріального тиску, бронхоспазмом, утрудненням дихання, свербіжем та шкірними висипками, можливі на фоні терапії (див. розділи 4.3 та 4.4).

Гепатобіліарні порушення

Зміна показників функцій печінки є частою. Незалежно від дози збільшення трансаміназ та білірубину в сироватці крові спостерігають часто.

Випадки стеатозу печінки спостерігають дуже часто. Відомі про рідкісні випадки застою жовчі, жовтяниці, некрозу клітин печінки та печінкової недостатності із летальним наслідком.

Порушення синтезу білку може призвести до зниження вмісту білку у сироватці крові. Незалежно від дози зниження вмісту альбуміну в сироватці крові виявляють у більшості пацієнтів в період терапії.

Тип небажаних реакцій на Онкаспар є подібним до такого, як при введенні нативної неpegильованої L-аспарагінази (тобто, нативної аспарагінази *E. coli*).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, інформація про яку наведена у Додатку V

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

4.9 Передозування

Повідомлялося про випадки ненавмисного передозування засобом Онкаспар. Після передозування спостерігали підвищення активності печінкових ферментів, шкірні висипання та гіпербілірубінемія. Специфічне медикаментозне лікування у випадку передозування відсутнє. У разі передозування необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта для виявлення ознак та симптомів побічних реакцій, надання належного симптоматичного та підтримуючого лікування.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби, інші антинеопластичні засоби, код АТХ: L01XX24

Механізм дії

Механізм дії L-аспарагінази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти L-аспарагіну на аспарагінову кислоту та амоній. Нестача L-аспарагіну в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкомічних бластних клітинах, не здатних до синтезу L-аспарагіну, через що відбувається їхній апоптоз.

Навпроти, нормальні клітини, здатні до синтезу L-аспарагіну, є менш чутливими до його швидкого розпаду на фоні терапії із застосуванням ферменту L-аспарагінази. ПЕГілювання не змінює ферментні властивості L-аспарагінази, але впливає на фармакокінетичні властивості та імуногенність цього ферменту.

Фармакодинамічні ефекти

Антилейкемічний ефект L-аспарагінази пов'язаний із постійним виведенням L-аспарагіну із крові та спинномозкової рідини (СМР). Фармакодинамічний (ФД) ефект лікарського засобу Онкаспар оцінювали після в/м (дослідження CCG-1962) та в/в введення (AALL07P4).

В дослідженні CCG-1962 ФД ефект лікарського засобу Онкаспар оцінювали за результатами серії вимірювань вмісту аспарагіну в сироватці крові (n=57) та СМР (n=50) у дітей та підлітків, яким щойно було встановлено діагноз, із стандартним ризиком ГЛЛ, які отримали по три дози лікарського засобу Онкаспар внутрішньом'язово (по 2500 МО/м² площі поверхні тіла), одну – у фазі індукції, та дві – у пізніших фазах інтенсифікації терапії. Зниження концентрації аспарагіну в сироватці крові було очевидним вже на четвертий день після першої індукційної дози, та було найнижчим на 10-й день після введення. Концентрація аспарагіну в сироватці крові, приблизно, 1 мкмоль, зберігалась протягом близько трьох тижнів. Концентрація аспарагіну знизилась до <3 мкмоль, коли активність аспарагінази становила >0,1 МО/мл. Вміст аспарагіну в СМР 2,3 мкмоль до лікування знизився до 1,1 мкмоль на 7-й день та 0,6 мкмоль на 28-й день індукційної фази (див. Клінічна ефективність та безпека).

В дослідженні AALL07P4 ФД ефект лікарського засобу Онкаспар оцінювали при введенні 47 пацієнтам, чий дані були придатні для аналізу, з високим ризиком ГЛЛ з В-клітин-попередників, які отримували Онкаспар в/в в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла, в фазі індукції та консолідації. Концентрація L-аспарагіну в плазмі крові знизилась до рівня, нижчого за межу кількісного визначення протягом 24 годин після введення в фазі індукції та першого введення засобу Онкаспар у фазі консолідації, і зберігалась протягом близько двох тижнів. Концентрація аспарагіну в СМР знижувалась на четвертий день після введення в фазі індукції та зберігалась нижчою за межу визначення до 18 дня після введення.

Грунтуючись на результатах цих двох досліджень, можна зробити висновок, що Онкаспар при введенні в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в/м (CCG-1962) та в/в (AALL07P4) забезпечує зниження вмісту L-аспарагіну протягом близько двох тижнів після введення.



Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпеку лікарського засобу Онкаспар оцінювали за даними трьох клінічних досліджень при застосуванні Онкаспару, розчину для ін'єкцій/інфузій в якості терапії першої лінії пацієнтів з ГЛЛ: В дослідження CCG-1962 було включено пацієнтів із стандартним ризиком ГЛЛ; в дослідження AALL07P4 було включено пацієнтів із високим ризиком ГЛЛ; в дослідження DFCl 11-001 було включено пацієнтів із стандартним та високим ризиком ГЛЛ.

Оцінка ефективності лікарського засобу Онкаспар в терапії пацієнтів з ГЛЛ з рецидивом/рефрактерним захворюванням та клінічною алергічною реакцією на нативну L-аспарагіназу *E. coli* в анамнезі ґрунтується на сукупних даних 94 пацієнтів із шести відкритих досліджень [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 та ASP-001C/003C].

Перша лінія терапії (пацієнти з ГЛЛ без реакції підвищеної чутливості до нативної L-аспарагінази *E. coli*)

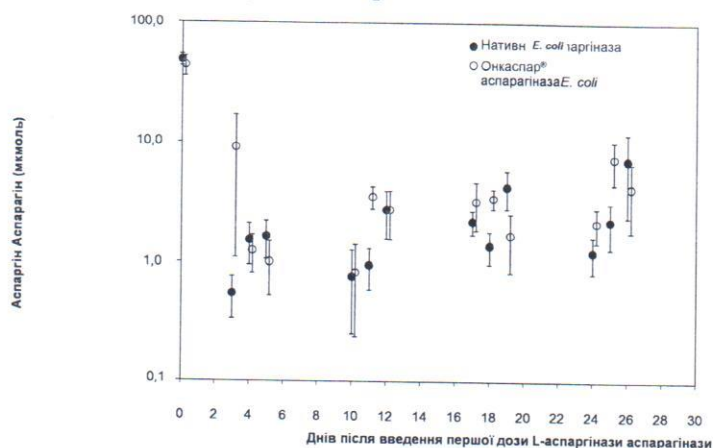
Безпеку та ефективність лікарського засобу Онкаспар оцінювали за даними відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження з активним контролем (Дослідження CCG-1962). В цьому дослідженні 118 дітей віком від 1 до 9 років з ГЛЛ стандартного ризику, які не отримували лікування раніше, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до груп отримання лікарського засобу Онкаспар або нативної L-аспарагінази *E. coli* в курсі комбінованої терапії. Онкаспар вводили внутрішньом'язово, дозою 2500 МО/м² площі поверхні тіла на 3-й день 4-тижневої індукційної фази та на 3-й день кожної з двох 8-тижневих відкладених фаз інтенсифікації. Нативну *E. coli* L-аспарагіназу вводили внутрішньом'язово в дозі 6000 МО/м² площі поверхні тіла три рази на тиждень, в цілому, вводили дев'ять доз протягом індукційної фази та шість доз в кожній з відкладених фаз інтенсифікації.

Первинна оцінка ефективності ґрунтувалась на демонстрації однакового зниження вмісту аспарагіну (за кількістю та тривалістю) в групах застосування лікарського засобу Онкаспар та нативної L-аспарагінази *E. coli*. Передбаченою протоколом метою було зниження вмісту аспарагіну в сироватці крові до концентрації ≤ 1 μмоль. Кількість пацієнтів з таким рівнем зниження була однаковою в обох досліджуваних групах протягом усіх трьох фаз терапії у передбачені протоколом часові точки.

В усіх фазах терапії концентрація аспарагіну в сироватці крові знижувалась протягом чотирьох днів після введення першої дози аспарагінази у відповідній фазі терапії та залишалась на низькому рівні протягом приблизно трьох тижнів в групах застосування лікарського засобу Онкаспар та нативної L-аспарагінази *E. coli*. Інформація щодо концентрації аспарагіну в сироватці крові у фазі індукції наведена на Рисунку 1. Характеристики зниження вмісту аспарагіну в сироватці крові протягом двох відкладених фаз інтенсифікації подібні до характеристики зниження вмісту аспарагіну в сироватці крові протягом індукційної фази.



Рисунок 1: Середні ($\pm$ стандартна похибка) показники вмісту аспарагіну в сироватці крові в Дослідженні CCG-1962, в індукційній фазі



Примітка: Онкоспар (по 2500 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньом'язово) вводили на 3-й день 4-тижневої фази індукції. Нативну L-аспарагіназу *E. coli* (по 6000 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньом'язово) вводили три рази на тиждень, в цілому, протягом фази індукції вводили 9 доз.

Концентрацію аспарагіну в СМР визначали у 50 пацієнтів протягом індукційної фази. Вміст аспарагіну в СМР знизився, з середньої концентрації 3.1 мкмоль до початку терапії до 1,7 мкмоль на 4-й день ± 1 та 1,5 мкмоль через 25 ± 1 днів після введення лікарського засобу Онкоспар. Ці результати є подібними до отриманих в групі нативної L-аспарагінази *E. coli*.

Інформація щодо безпідійної виживаності (БПВ) пацієнтів з груп отримання лікарського засобу Онкоспар та нативної L-аспарагінази *E. coli* наведена в Таблиці 2, дизайном дослідження CCG-1962 не була передбачена оцінка різниці показників БПВ.

Таблиця 2: Показники виживання без подій (ВБП) через 3, 5 та 7 років (Дослідження CCG-1962)

	Онкоспар	Нативна L-аспарагіназа <i>E. coli</i>
3-річний рівень ВБП, % (95% ДІ)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5-річний рівень ВБП, % (95% ДІ)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7-річний рівень ВБП, % (95% ДІ)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

В дослідженні CCG-1962 найчастішими побічними реакціями були інфекції, включно з двома загрозливими для життя інфекціями (у одного пацієнта з кожної з груп). В цілому, частота та тип побічних реакцій ступеня 3 та 4 були однаковими в обох групах. У двох пацієнтів з групи застосування лікарського засобу Онкоспар розвинулись алергічні реакції в період фази відкладеної інтенсифікації №1 (алергічна реакція 1 ступеня та кропив'янка 3 ступеня).

Було проведене пілотне дослідження з включенням пацієнтів із щойно встановленим діагнозом, віком від 1 до 31 року, з високим ризиком ГЛЛ В-клітин попередників (Дослідження AALL07P4). Воно було проведене, як відкрите, контрольоване, рандомізоване дослідження для порівняння досліджуваного засобу пегільованої аспарагінази та лікарського засобу Онкоспар, як складових багатокомпонентної хіміотерапії в першій лінії лікування пацієнтів з ГЛЛ. Критерієм за вмістом лейкоцитів були: а) вік 1-10 років: кількість лейкоцитів $\geq 50\,000$ /мкл; б) вік 10-30 років: будь-який вміст лейкоцитів; в) проведення попередньої кортикостероїдної терапії: будь-який вміст лейкоцитів. Не включали пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію, за винятком кортикостероїдів та інтратекального введення цитарабіну. В цілому, в дослідження було

включено 166 пацієнтів; 54 пацієнтів було рандомізовано до групи отримання лікарського засобу Онкаспар дозою 2500 МО/м² площі поверхні тіла та 111 пацієнтів – до групи досліджуваного засобу пегільованої аспарагінази. Онкаспар вводили внутрішньовенно в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в фазах індукції, консолідації, відкладеної інтенсифікації та фазі проміжної підтримуючої терапії пацієнтам із високим ризиком ГЛЛ, які отримували підсилену терапію за протоколом Берлін-Франкфурт-Мюнстер. Кількість пацієнтів в групі застосування лікарського засобу Онкаспар з негативним статусом за мінімальним залишковим захворюванням (МЗЗ) (<0,1% лейкемічних клітин у кістковому мозку) 29-й день індукційної фази становила 80% (40/50). Після 4-х років показники БПВ та загальної виживаності (ЗВ) в групі застосування лікарського засобу Онкаспар становили 81,8% [95% ДІ: 62,9–91,7%] та 90,4% [95% ДІ: 78,5–95,9%] відповідно. В цілому, в групі застосування лікарського засобу Онкаспар частота випадків реакції підвищеної чутливості, незалежно від ступеня тяжкості, становила 5,8%, анафілактичних реакцій – 19,2%, а панкреатиту – 7,7%. Частота випадків фебрильної нейтропенії ступеня 3 та вище становила 15,4%.

Ще не завершене дослідження DFCl 11-001, яке проводить Інститут раку Дана-Фарбер (DFCI), є активно контрольованим, рандомізованим, багатоцентровим дослідженням результатів застосування досліджуваного продукту пегільованої аспарагінази у порівнянні з результатами застосування лікарського засобу Онкаспар, в терапії дітей та підлітків віком від 1 до 22 років з щойно встановленим діагнозом ГЛЛ, які отримують хіміотерапію в зв'язку з ГЛЛ за протоколом DFCl. Загалом, було рандомізовано 239 пацієнтів, 237 з яких отримували досліджуваний засіб (146 чоловіків та 91 жінка), з них 119 пацієнтів (115 з діагнозом ГЛЛ) отримували Онкаспар, по 2500 МО/м². Засіб вводили в фазі індукції (7-й день) і надалі через кожні 2 тижні, протягом, в цілому, 30 тижнів післяіндукційної терапії. Рандомізацію пацієнтів було стратифіковано за ризиком (стандартний/високий/дуже високий ризик), як В-клітинної, так і Т-клітинної ГЛЛ. Кількість пацієнтів з групи лікарського засобу Онкаспар з низьким МЗЗ після індукційної фази (<0,001 клітин, що надаються виявленню) на 32-й день становило 87,9% (80/91). Однорічна частота БПВ становила 98,0% [95% ДІ: 92,3; 99,5]; однорічна ЗВ становила 100% [95% ДІ: 100; 100] в даному дослідженні.

Пацієнти з ГЛЛ, у яких спостерігались реакції підвищеної чутливості до нативної L-аспарагінази *E. coli*

У шести відкритих дослідженнях оцінювали результати застосування лікарського засобу Онкаспар в зв'язку із рецидивним/рефрактерним гематологічним захворюванням. В ході цих досліджень, в цілому, 94 пацієнти з діагнозом ГЛЛ та клінічною алергічною реакцією на нативну L-аспарагіназу *E. coli* в анамнезі отримували Онкаспар. Один пацієнт отримував Онкаспар в дозах 250 та 500 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньовенно. Решта пацієнтів отримували засіб в дозі по 2000 або 2500 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Пацієнти отримували Онкаспар ізольовано або в складі багатокомпонентної хіміотерапії. В цілому, в п'яти дослідженнях, дані яких було проаналізовано, у 65 пацієнтів, які отримували Онкаспар, за критерієм найбільшої терапевтичної відповіді протягом усього дослідження, повну ремісію спостерігали у 30 пацієнтів (46%), часткова ремісія у 7 пацієнтів (11%) та гематологічне покращення у 1 пацієнта (2%). В іншому дослідженні, до якого було включено 29 пацієнтів з ГЛЛ та реакцією підвищеної чутливості, які отримували Онкаспар, оцінювали відповідь в індукційній фазі у 11 пацієнтів. З них 3 пацієнти (27%) досягли повної ремісії, 1 пацієнт (9%) – часткової ремісії, 1 пацієнт (9%) – гематологічного покращення та у 2 пацієнтів (18%) спостерігали ознаки терапевтичної ефективності. Терапевтичну ефективність визначали, як клінічне покращення, яке не відповідало критеріям іншого позитивного результату. В період фази підтримуючої терапії було оцінено дані 19 пацієнтів, з яких 17 пацієнтів (89%) досягли повної ремісії, у 1 пацієнта (5%) спостерігали ознаки терапевтичної ефективності.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні властивості засобу Онкаспар зумовлені активністю аспарагінази, яку визначали методами ферментного аналізу після в/м (CCG-1962) та в/в (AALL07P4, DFCl 11-001) введення.

В дослідженні CCG-1962 середня активність аспарагінази досягала максимального значення 1 МО/мл на 5-й день після ін'єкції. Середня тривалість періоду напівжиття після абсорбції у місці



ін'єкції становила 1,7 доби, а періоду напіввиведення – 5,5 діб. Показники об'єму розподілу після досягнення динамічної рівноваги та кліренсу, згідно з оцінкою, становили 1,86 л/м² та 0,169 л/м² на добу, відповідно.

В дослідженні AALL07P4 ФК параметри після одноразового введення дози 2500 МО/м² в/в в індукційній фазі розраховували методами некомпартментного ФК аналізу, із використанням послідовно отриманих зразків плазми крові, результати наведені в Таблиці 3 (див. розділ 5.1). Виявлена тенденція до нижчих значень C_{max} та AUC лікарського засобу Онкаспар у чоловіків, пацієнтів із більшим ІМТ та пацієнтів віком >10 років. В індукційній фазі, після в/в введення лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м², активність аспарагінази становила $\geq 0,1$ МО/мл та зберігалась протягом до 18 днів після введення у 95,3% пацієнтів.

Таблиця 3: Фармакокінетичні параметри після одноразового в/в введення лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в індукційній фазі (N=47; Дослідження AALL07P4)

ФК параметри	Середнє Арифметичне (СВ)
C_{max} (мМО/мл)*	1638 (459,1)
T_{max} (год.)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC_{0-t} (мМО·доба/мл)*	14810 (3555)
$AUC_{0-\infty}$ (мМО·доба/мл) [‡]	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (доба) [‡]	5,33 (2,33)
CL (л/доба) [‡]	0,2152 (0,1214)
Vss (л) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 пацієнтів, дані яких придатні для аналізу.

[†] медіана (10^й, 90^й процентиль).

[‡] N= 46 пацієнтів, дані яких придатні для аналізу.

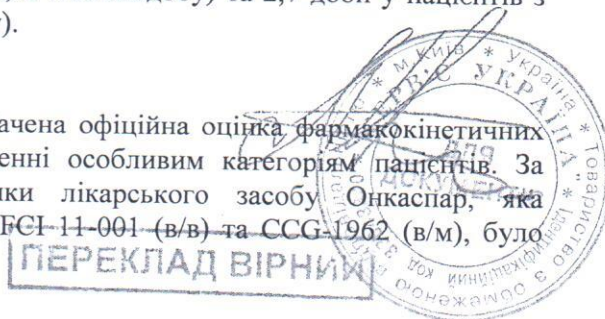
В дослідженні DFCI 11-001, оцінку активності аспарагінази здійснювали після одноразового в/в введення лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в фазі індукції та через кожні два тижні протягом післяіндукційної фази (див. розділ 5.1). Протягом індукційної фази активність аспарагінази становила $\geq 0,1$ МО/мл та зберігалась у 93,5% пацієнтів протягом 18 днів після введення. Протягом післяіндукційної фази мінімальна (найнижча) активність аспарагінази на рівні понад 0,4 МО/мл зберігалась у 100% пацієнтів від 7 тижня до 25 тижня. Ці результати свідчать про те, що коли Онкаспар вводять в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла одноразово або багаторазово через кожні два тижні, клінічно значуща активність аспарагінази зберігається протягом усього інтервалу між введеннями (тобто, протягом двох тижнів).

Пацієнти із щойно встановленим діагнозом ГЛЛ отримували одну в/м ін'єкцію лікарського засобу Онкаспар (2500 МО/м² площі поверхні тіла) або нативну аспарагіназу *E. coli* (25 000 МО/м² площі поверхні тіла), або *Erwinia* (25 000 МО/м² площі поверхні тіла). Період напіввиведення лікарського засобу Онкаспар з плазми крові був статистично вірогідно довшим (5,7 днів) ніж період напіввиведення нативної аспарагінази *E. coli* (1,3 доби) та *Erwinia* (0,65 доби). Негайна клітинна загибель лейкемічних клітин *in vivo*, визначена флуоресцентним забарвленням родаміном, була однаковою після введення усіх трьох препаратів L-аспарагінази.

Пацієнти з ГЛЛ з кількома рецидивами отримували або Онкаспар, або нативну аспарагіназу *E. coli* під час курсу індукційної терапії. Онкаспар вводили в/м в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла на 1-й та 15-й день індукції. Середній період напівжиття лікарського засобу Онкаспар становив 8 діб у пацієнтів без реакції підвищеної чутливості (AUC 10,35 МО/мл/добу) та 2,7 доби у пацієнтів з реакцією підвищеної чутливості (AUC 3,52 МО/мл/добу).

Особливі категорії пацієнтів

Дизайном контрольованих досліджень не була передбачена офіційна оцінка фармакокінетичних властивостей лікарського засобу Онкаспар при введенні особливим категоріям пацієнтів. За результатами популяційної фармакокінетичної оцінки лікарського засобу Онкаспар, яка ґрунтувалась на даних досліджень AALL07P4 (в/в), DFCI-11-001 (в/в) та CCG-1962 (в/м), було



встановлено, що кліренс (лінійний та насичуваний) зростав приблизно пропорційно площі поверхні тіла, а зростання об'єму розподілу було більш пропорційним до площі поверхні тіла. Статистично вірогідна різниця ФК характеристик при введенні чоловікам та жінкам за результатами цього аналізу ідентифікована не була.

Вплив ниркової та печінкової недостатності на ФК характеристики лікарського засобу Онкаспар не оцінювали. Оскільки пегаспаргаза є білком з високою молекулярною масою, вона не виводиться нирками, отже зміну фармакокінетичних характеристик при введенні лікарського засобу Онкаспар пацієнтам із нирковою недостатністю не очікують.

Оскільки протеолітичні ферменти, відповідальні за метаболічне перетворення лікарського засобу Онкаспар, представлені в усіх тканинах, точна роль печінки невідома; менше з тим, не очікують, що погіршення печінкових функцій становитиме клінічно значущу проблему при застосуванні лікарського засобу Онкаспар.

Дані щодо пацієнтів літнього віку відсутні.

5.3 Дані доклінічних досліджень з безпеки

Фармакокінетична/фармакодинамічна доклінічна порівнянність двох лікарських форм лікарського засобу Онкаспар, розчину для ін'єкцій/інфузій та порошку для приготування розчину, була продемонстрована на собаках при одноразовому та багаторазовому внутрішньовенному введенні дози (500 МО/кг). Нижчезазначені дослідження були проведені із використанням лікарської форми розчин для ін'єкцій/інфузій.

Гостра токсичність

Лише дуже високі дози пегаспаргази, при одноразовому інтраперітонеальному введенні мишам (25 000 – 100 000 МО/кг маси тіла) викликали загибель 14% усіх тварин, яким вводили засіб. При введенні такими ж дозами спостерігали гепатотоксичність низького ступеня тяжкості. Небажаними реакціями були зниження маси тіла, пілоерекція та зменшення активності. Зниження маси селезінки може бути ознакою імуносупресивного ефекту засобу.

І щури, і собаки добре переносили пегаспаргазу при одноразовому внутрішньовенному введенні в дозах до 500 МО/кг маси тіла.

Токсичність при багаторазовому введенні

У 4-тижневому дослідженні, при інтраперітонеальному введенні пегаспаргази щурам в дозі 400 МО/кг/добу, спостерігали зниження споживання корму та маси тіла у порівнянні із показниками в контрольній групі.

У 3-місячному дослідженні, при інтраперітонеальному або внутрішньом'язовому введенні пегаспаргази мишам в дозі до 500 МО/кг, спостерігали незначні гепатоклітинні зміни тільки при інтраперітонеальному введенні найбільшої дози.

Тимчасове пригнічення збільшення маси тіла та тимчасове зниження загального вмісту лейкоцитів спостерігали у собак, яким вводили пегаспаргазу в дозі 1200 МО/кг, один раз на тиждень, протягом двох тижнів. У одного з чотирьох собак виявили збільшення активності глутамат-піруваттрансамінази у сироватці крові.

Імуногенність

Імуногенна відповідь не була виявлена в 12-тижневому дослідженні на мишах, яким пегаспаргазу вводили один раз на тиждень в дозі 10,5 МО/тварина, внутрішньом'язово або інтраперітонеально.

Репродуктивна токсичність

Дослідження репродуктивної токсичності пегаспаргази не проводили.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

В дослідженнях ембріотоксичного впливу L-аспарагінази виявлені свідчення тератогенного впливу при введенні щурам з 6 по 15 день вагітності, рівень відсутності очевидного ефекту (NOEL) за тератогенним впливом становив 300 МО/кг, при внутрішньовенному введенні. Внутрішньовенне введення кроликам в дозі 50 або 100 МО/кг у 8 та 9 дні вагітності у життєздатних плодів викликали вроджені вади розвитку; значення NOEL виявлене не було. Множинні вади розвитку та ембріолетальні ефекти спостерігали при введенні лікарського засобу дозами в терапевтичному діапазоні. Дослідження впливу на фертильність та пери- і постнатальний розвиток не проводили.

Канцерогенність, мутагенність, фертильність

Довготривалі дослідження канцерогенного впливу та дослідження впливу пегаспаргази на фертильність тварин не проводили.

Мутагенний вплив пегаспаргази в тесті Еймса із використанням штамів *Salmonella typhimurium* виявлений не був.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Натрію гідрофосфат, гептагідрат (дигідрат)
Натрію дигідрофосфат дигідрат
Натрію хлорид
Сахароза
Натрію гідроксид (для коригування pH)
Кислота хлористоводнева (для коригування pH)

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами за винятком вказаних у розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

3 роки.

Відновлений розчин

Хімічна та фізична стабільність готового розчину було продемонстровано при температурі нижче 25°C протягом 24 годин. З точки зору мікробіологічної чистоти, якщо метод відновлення не виключає ризик мікробіологічного забруднення, продукт слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за термін та умови зберігання відновленого розчину несе користувач.

Розведений розчин

Хімічна та фізична стабільність готового розчину було продемонстровано протягом 48 годин при зберіганні при температурі 2°C – 8°C. З точки зору мікробіологічної чистоти, продукт слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за термін та умови зберігання відновленого розчину несе користувач, і, як правило, термін зберігання не повинен перевищувати 24 години, при температурі зберігання 2°C – 8°C, за винятком випадків, коли відновлення/розведення було здійснено в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі застереження при зберіганні

Зберігати в холодильнику (2°C–8°C).
Не заморожувати.



Інформація щодо умов зберігання розчиненого та розведеного розчинів лікарського засобу наведена в розділі 6.3.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Флакон із безбарвного скла типу I, з пробкою з хлорбутилу, закритий алюмінієвим ковпачком діаметром 20 мм з кришечкою «flip-off», який містить 3750 МО пегаспаргази.

Вміст в упаковці: 1.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Цей лікарський засіб може викликати подразнення при контакті. Отже, при поводженні з порошком для введення засобу необхідна особлива обережність. Слід уникати вдихання парів та контакту зі шкірою і слизовими оболонками, зокрема, очей; у випадку потрапляння лікарського засобу в очі, на шкіру або слизові оболонки, слід негайно змити великою кількістю води; змивати протягом, принаймні, 15 хвилин.

Онкаспар призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення після відновлення лікарського засобу. Перед введенням порошок слід відновити розведенням у 5,2 мл води для ін'єкцій (див. розділ 4.2).

Інструкції із поводження

1. Персонал має пройти навчання щодо поводження та застосування лікарського засобу (жінок в період вагітності не слід допускати до роботи з цим лікарським засобом).
2. Слід використовувати асептичні методи.
3. Слід дотримуватись процедур з належного поводження із протипухлинними засобами.
4. При роботі із лікарським засобом Онкаспар рекомендовано користуватись одноразовими рукавичками та захисним одягом.
5. Усе приладдя для введення або очищування, включно з рукавичками, слід поміщати у мішки для сміття високого ризику, для спалювання при високій температурі.

Відновлення

1. У флакон необхідно додати 5,2 мл води для ін'єкцій, користуючись шприцом та голкою калібру 21.
2. Флакон слід обережно обертати аж до повного розчинення порошку.
3. Отриманий після відновлення розчин повинен бути прозорим, безбарвним та вільним від видимих оком сторонніх включень. Не слід використовувати відновлений розчин у випадку його помутніння або утворення осаду. Не струшувати.
4. Розчин слід використати протягом 24 годин після відновлення, зберігати при температурі нижче 25°C.

Введення

1. Лікарські засоби для парентерального введення слід оглядати на наявність часток перед введенням; вводити можна лише прозорий, безбарвний розчин, вільний від сторонніх включень.
2. Цей лікарський засіб слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Розчин слід вводити повільно.
У випадку внутрішньом'язової ін'єкції об'єм введення не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків і 3 мл для дорослих.
У випадку внутрішньовенного введення розчин слід розвести у 100 мл розчину натрію хлориду для ін'єкцій концентрацією 9 мг/мл (0,9%) або 5% розчину глюкози.



Розведений розчин можна вводити протягом 1 – 2 годин разом із вже розпочатою інфузією розчину натрію хлориду 9 мг/мл або 5% розчину глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення лікарського засобу Онкаспар (див. розділ 4.2).

Після розведення розчин слід вводити негайно. Якщо негайне введення неможливе, розведений розчин слід зберігати при температурі 2°C – 8°C протягом до 48 годин (див. розділ 6.3).

Утилізація

Онкаспар призначений виключно для одноразового застосування. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати із дотриманням вимог національного нормативного законодавства.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІЧЕННЯ

Ле Лаборатуар Серв'є (Les Laboratoires Servier)
50, рю Карно (50, rue Carnot)
92284 Сюрен седекс (92284 Suresnes cedex)
Франція (France)

8. НОМЕР (-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІЧЕННЯ

EU/1/15/1070/002

9. ДАТА ПЕРШОГО ЗАТВЕРДЖЕННЯ / ПОНОВЛЕННЯ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІЧЕННЯ

Дата першого затвердження: 14 січня 2016
Дата останньої перереєстрації

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація щодо цього лікарського засобу наявна на інтернет сайті Європейського агентства з контролю лікарських засобів, адреса <http://www.ema.europa.eu>.



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 3,750 Units (U)** of pegaspargase*.

After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U pegaspargase (750 U/ml).

* The active substance is a covalent conjugate of *Escherichia coli*-derived L-asparaginase with monomethoxypolyethylene glycol

**One unit is defined as the quantity of enzyme required to liberate 1 μ mol ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C

The potency of this medicinal product should not be compared to the one of another pegylated or non-pegylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection/infusion.

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oncaspar is indicated as a component of antineoplastic combination therapy in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric patients from birth to 18 years, and adult patients.

4.2 Posology and method of administration

Oncaspar should be prescribed and administered by physicians and/or health care personnel experienced in the use of antineoplastic products. It should only be given in a hospital setting where appropriate resuscitation equipment is available. Patients should be closely monitored for any adverse reactions throughout the administration period (see section 4.4).

Posology

Oncaspar is usually administered as part of combination chemotherapy protocols with other antineoplastic agents (see also section 4.5).

Paediatric patients and adults ≤ 21 years

The recommended dose in patients with a body surface area (BSA) ≥ 0.6 m² and who are ≤ 21 years of age is 2,500 U of pegaspargase (equivalent to 3.3 ml Oncaspar)/m² body surface area every 14 days.

Children with a body surface area < 0.6 m² should receive 82.5 U of pegaspargase (equivalent to 0.1 ml Oncaspar)/kg body weight every 14 days.



Adults >21 years

Unless otherwise prescribed, the recommended posology in adults aged >21 years is 2,000 U of pegaspargase (equivalent to 2.67 ml Oncaspar)/m² body surface area every 14 days.

Treatment may be monitored based on the trough serum asparaginase activity measured before the next administration of pegaspargase. If asparaginase activity values fail to reach target levels, a switch to a different asparaginase preparation could be considered (see section 4.4).

Special populationsRenal impairment

As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally, and no dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment.

Elderly

There are limited data available for patients older than 65 years.

Method of administration

Oncaspar can be given by intramuscular (IM) injection or intravenous (IV) infusion.

For smaller volumes, the preferred route of administration is intramuscular. When Oncaspar is given by intramuscular injection the volume injected at one site should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults. If a higher volume is given, the dose should be divided and given at several injection sites.

Intravenous infusion of Oncaspar is usually given over a period of 1 to 2 hours in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.

The diluted solution can be given together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar.

For instructions on reconstitution and dilution of this medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe hepatic impairment (bilirubin >3 times upper limit of normal [ULN]; transaminases >10 times ULN).

History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy.

History of pancreatitis, including pancreatitis related to previous L-asparaginase therapy (see section 4.4).

History of serious haemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for useTraceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.



Asparaginase antibodies

The presence of anti-asparaginase antibodies may be associated with low asparaginase activity levels due to potential neutralising activity of these antibodies. In such cases, a switch to a different asparaginase preparation should be considered.

Measurement of the asparaginase activity level in serum or plasma may be undertaken in order to rule out an accelerated reduction of asparaginase activity.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions to pegaspargase, including life-threatening anaphylaxis, can occur during therapy, including in patients with known hypersensitivity to *E. coli* derived asparaginase formulations. Other hypersensitivity reactions can include angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, decreased blood pressure, bronchospasm, dyspnoea, pruritus and rash (see sections 4.3 and 4.8).

As a routine precautionary measure, the patient should be monitored for an hour after administration; resuscitation equipment and other appropriate means for the treatment of anaphylaxis should be available (epinephrine, oxygen, intravenous steroids, etc.). Oncaspar should be discontinued in patients with serious hypersensitivity reactions (see sections 4.3 and 4.8). Depending on the severity of the symptoms, administration of antihistamines, corticosteroids and vasopressors may be indicated as a counter-measure.

Pancreatic effects

Pancreatitis, including haemorrhagic or necrotising pancreatitis with fatal outcomes, has been reported in patients receiving Oncaspar (see section 4.8).

Patients should be informed of the signs and symptoms of pancreatitis which, if left untreated, could become fatal.

If pancreatitis is suspected, Oncaspar should be discontinued; if pancreatitis is confirmed, Oncaspar should not be restarted.

Serum amylase and/or lipase levels should be monitored frequently to identify early signs of pancreatic inflammation. Blood glucose levels should be monitored, as impaired glucose tolerance may occur with concomitant use of Oncaspar with prednisone.

Coagulopathy

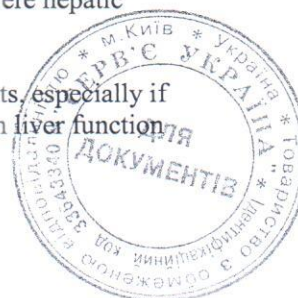
Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis can occur in patients receiving pegaspargase (see section 4.8). Oncaspar should be discontinued in patients with serious thrombotic events.

Increased prothrombin time (PT), increased partial thromboplastin time (PTT), and hypofibrinogenaemia can occur in patients receiving pegaspargase. Coagulation parameters should be monitored at baseline and periodically during and after treatment, particularly when other medicinal products with anticoagulant effects (such as acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory medicinal products) are used simultaneously (see section 4.5), or when concomitant chemotherapy regimen including methotrexate, daunorubicin, corticosteroids is administered. When there is a marked decrease in fibrinogen or antithrombin III (ATIII) deficiency, consider appropriate replacement therapy.

Hepatic effects

Combination therapy with Oncaspar and other hepatotoxic products can result in severe hepatic toxicity.

Caution is required when Oncaspar is given in combination with hepatotoxic products, especially if there is pre-existing hepatic impairment. Patients should be monitored for changes in liver function parameters.



There may be an increased risk of hepatotoxicity in Philadelphia chromosome positive patients, for whom treatment with tyrosine kinase inhibitors (e.g., imatinib) is combined with L-asparaginase therapy. This should be taken into account when considering the use of Oncaspar in these patient populations.

Due to the risk of hyperbilirubinaemia, it is recommended to monitor bilirubin levels at baseline and prior to each dose.

Central nervous system effects

Combination therapy with Oncaspar can result in central nervous system toxicity. Cases of encephalopathy (including reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) have been reported (see section 4.8).

Oncaspar may cause central nervous system signs and symptoms manifesting as somnolence, confusion, convulsions. Patients should be closely monitored for such symptoms, especially if Oncaspar is used in association with neurotoxic products (such as vincristine and methotrexate; see section 4.5),

Myelosuppression

Pegaspargase may cause myelosuppression, either directly or indirectly (by altering myelosuppressive effects of other agents such as methotrexate or 6-mercaptopurine). Therefore, use of Oncaspar could increase the risk of infections.

The decrease in the number of circulating lymphoblasts is often quite marked, and normal or too low leukocyte counts are often seen in the first days after the start of therapy. This can be associated with a marked rise in the serum uric acid level. Uric acid nephropathy may develop. To monitor the therapeutic effect, the peripheral blood count and the patient's bone marrow should be monitored closely.

Hyperammonaemia

Asparaginase facilitates the rapid conversion of asparagine and glutamine to aspartic acid and glutamic acid, with ammonia as the shared by-product of both reactions (see section 5.1). Intravenous administration of asparaginase may therefore cause serum levels of ammonia to rise sharply following administration.

The symptoms of hyperammonaemia are often transient in nature and can include: nausea, vomiting, headache, dizziness and rash. In severe cases, encephalopathy can develop with or without hepatic impairment, especially in older adults, which can be life-threatening or fatal. If symptoms of hyperammonaemia exist, ammonia levels should be monitored closely.

Contraception

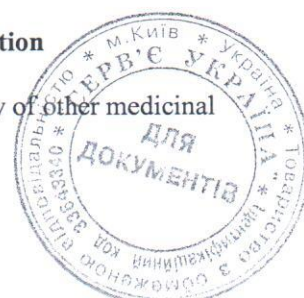
Effective non-oral method of contraception must be used during Oncaspar treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between the oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out, the use of oral contraception is not considered an acceptable method of contraception (see sections 4.5 and 4.6).

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say, essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The decrease in serum proteins caused by pegaspargase can increase the toxicity of other medicinal products that are protein bound.



In addition, by inhibiting protein synthesis and cell division, pegaspargase can disturb the mechanism of action of other substances which require cell division for their effect, e.g., methotrexate. Methotrexate and cytarabine can interact differently with Oncaspar: their prior administration can increase the action of pegaspargase synergistically. If these substances are given subsequently, the effect of pegaspargase can be weakened antagonistically.

Pegaspargase can interfere with metabolism and clearance of other medicinal products, based on its effects on protein synthesis and hepatic function, as well as from its combined use with other chemotherapy products known to interact with CYP enzymes.

The use of Oncaspar can lead to fluctuation in coagulation factors. This can promote the tendency to bleeding and/or thrombosis. Caution is therefore needed when anticoagulants such as coumarin, heparin, dipyridamole, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory medicinal products are given concomitantly, or when concomitant chemotherapy regimen including methotrexate, daunorubicin, corticosteroids is administered.

When glucocorticoids (e.g., prednisone) and pegaspargase are given at the same time, alterations in coagulation parameters (e.g., fall in fibrinogen and antithrombin III deficiency, ATIII) can be more pronounced.

Immediately preceding or simultaneous treatment with vincristine can increase the toxicity of pegaspargase. Administration of Oncaspar before vincristine may increase the neurotoxicity of vincristine. Therefore, vincristine should be given at least 12 hours prior to administration of Oncaspar in order to minimise toxicity.

An indirect interaction cannot be ruled out between pegaspargase and oral contraceptives due to pegaspargase hepatotoxicity that may impair the hepatic clearance of oral contraceptives. Therefore, the concomitant use of Oncaspar with oral contraceptives is not recommended. Another method than oral contraception should be used in women of childbearing potential (see sections 4.4 and 4.6).

Simultaneous vaccination with live vaccines may increase the risk of severe infections attributable to the immunosuppressive activity of pegaspargase, the presence of the underlying disease and combination chemotherapy (see section 4.4). Vaccination with live vaccines should therefore be given no earlier than 3 months after termination of the entire antileukaemic treatment.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

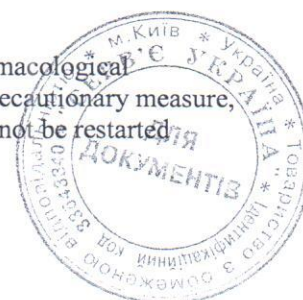
Men and women should use effective contraception during treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out, oral contraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation. A method other than oral contraception should be used in women of childbearing potential (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

There are limited data on the use of L-asparaginase and no data on the use of Oncaspar in pregnant women. No reproduction studies in animals with pegaspargase were performed but studies in animals with L-asparaginase have shown teratogenicity (see section 5.3). Therefore and due to its pharmacological properties, Oncaspar should not be used during pregnancy unless the clinical conditions of the woman require treatment with pegaspargase.

Breast-feeding

It is not known whether pegaspargase is excreted in breast milk. Based on its pharmacological properties, any risk to the breast-fed newborns/infants cannot be excluded. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be restarted until after discontinuation of Oncaspar.



Fertility

No studies investigating the effect of pegaspargase on fertility have been performed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Oncaspar has a major influence on the ability to drive and use machines. The following adverse reactions have been reported in patients treated with Oncaspar along with other chemotherapy medicinal products: somnolence, confusion, dizziness, syncope, seizure.

Patients should be advised not to drive or operate machines while receiving Oncaspar if they experience these or other adverse reactions which can impair their ability to drive or operate machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section are derived from studies data and post-marketing experience of Oncaspar in ALL patients. The safety profile is based on randomised, controlled, prospective, open label multicentre studies using Oncaspar at a dose of 2500 U/m² administered intravenously as a comparative treatment (studies DFCI 11-001 and AALL07P4). In addition, Oncaspar studies using the intramuscular route of administration (studies CCG-1962 and CCG-1991) were also considered to determine the safety profile (see section 5.1).

The most common adverse reactions with Oncaspar (observed in at least 2 studies with a frequency of >10%) included: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, activated partial thromboplastin time prolonged, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia, and febrile neutropenia.

The most common, severe adverse reactions with Oncaspar (graded 3 or 4) observed in studies DFCI 11-001 and AALL07P4 with a frequency of >5% included: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, febrile neutropenia, hyperglycaemia, lipase increased, and pancreatitis.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions and their frequencies are reported in Table 1. Frequencies are defined by the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported with Oncaspar therapy

MedDRA standard system organ class	Adverse reaction
Infections and infestations	Common: Infections, sepsis
Blood and lymphatic system disorders	Very common: Febrile neutropenia
	Common: Anaemia, coagulopathy
	Not known: Bone marrow failure
Immune system disorders	Very common: Hypersensitivity, urticaria, anaphylactic reaction
	Not known: Anaphylactic shock.
Metabolism and nutrition disorders	Very common: Decreased appetite, hyperglycaemia
	Common: Hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia
	Not known: Diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia
Psychiatric disorders	Not known: Confusional state
Nervous system disorders	Common: Seizure, peripheral motor neuropathy, syncope
	Rare: Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome
	Not known: Somnolence, tremor*



Vascular disorders	Very common: Embolism**
	Common: Thrombosis***
	Not known: Cerebrovascular accident, haemorrhage, superior sagittal sinus thrombosis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Hypoxia
Gastrointestinal disorders	Very common: Pancreatitis, diarrhoea, abdominal pain, nausea
	Common: Vomiting, stomatitis, ascites
	Rare: Pancreatitis necrotising, pancreatitis haemorrhagic
	Not known: Pancreatic pseudocyst, parotitis*
Hepatobiliary disorders	Common: Hepatotoxicity, fatty liver
	Rare: Hepatic necrosis, jaundice, cholestasis, hepatic failure
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common: Rash
	Not known: Toxic epidermal necrolysis*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Pain in extremities
Renal and urinary disorders	Not known: Renal failure acute*
General disorders and administration site conditions	Not known: Pyrexia
Investigations	Very common: Weight decreased, hypoalbuminaemia, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hypertriglyceridaemia, blood fibrinogen decreased, lipase increased, amylase increased, activated partial thromboplastin time prolonged, blood bilirubin increased
	Common: Prothrombin time prolonged, international normalised ratio increased, hypokalaemia, blood cholesterol increased, hypofibrinogenaemia, gamma-glutamyl transferase increased
	Not known: Blood urea increased, anti-pegaspargase antibodies, neutrophil count decreased, platelet count decreased, hyperammonaemia

*Adverse reactions observed with other asparaginases in the class

**Cases of pulmonary embolism, venous thrombosis, venous thrombosis limb, and thrombophlebitis superficial were observed in DFCI 11-001

***Legend: CNS thrombosis

Description of selected adverse reactions

The following adverse reactions have been observed in association with asparaginase therapy. Although they have not been specifically associated with the use of pegaspargase, they may occur with the use of Oncaspar:

Blood and lymphatic system disorders

Oncaspar can cause mild to moderate myelosuppression, and all three blood cell lines can be affected. About half of all serious haemorrhages and thromboses affect cerebral vessels and can lead to e.g., stroke, seizure, headache or loss of consciousness.

Nervous system disorders

Oncaspar may cause central nervous system dysfunctions manifesting as convulsions, and less frequently confusional state and somnolence (mildly impaired consciousness). In rare cases, a reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) may occur. In very rare cases, mild tremor in the fingers has been described.



Gastrointestinal disorders

About half of patients develop mild to moderate gastrointestinal reactions such as loss of appetite, nausea, vomiting, abdominal cramps, diarrhoea and weight loss.

Acute pancreatitis can occur commonly. There have been isolated reports of formation of pseudocysts (up to four months after the last treatment).

Haemorrhagic or necrotising pancreatitis occurs rarely. One case of pancreatitis with simultaneous acute parotitis has been described with L-asparaginase treatment. In single cases, haemorrhagic or necrotising pancreatitis with fatal outcome has been reported.

Serum amylase can rise during and also after the conclusion of Oncaspar therapy.

Renal and urinary disorders

Acute renal failure may develop in rare cases during treatment with L-asparaginase-containing regimens.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Allergic reactions can manifest on the skin. One case of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) has been described in association with L-asparaginase.

Endocrine disorders

Alterations in endocrine pancreatic function are observed commonly and are expressed mainly in the form of abnormal glucose metabolism. Both diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycaemia have been described, which generally respond to administration of insulin.

Metabolism and nutrition disorders

An alteration in serum lipid levels was observed and changes in serum lipid values, in most cases without clinical symptoms, are very common.

A rise in serum urea occurs regularly, is dose-independent and nearly always a sign of pre-renal metabolic imbalance.

General disorders and administration site conditions

Pyrexia can occur after the injection, which usually subsides spontaneously.

Immune system disorders

Specific antibodies to pegaspargase have been detected; uncommonly they were associated with hypersensitivity reactions. Neutralising antibodies reducing clinical efficacy were also recorded.

Hypersensitivity reactions to Oncaspar, including life-threatening anaphylaxis, angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, blood pressure decreased, bronchospasm, dyspnoea, pruritus and rash, can occur during therapy (see sections 4.3 and 4.4).

Hepatobiliary disorders

Alteration of liver parameters is common. A dose-independent rise in serum transaminases, and serum bilirubin is commonly observed.

Fatty liver can be observed very frequently. There have been rare reports of cholestasis, icterus, hepatic cell necrosis and hepatic failure with fatal outcome.

Impaired protein synthesis can lead to a decline in the serum proteins. There is a dose-independent decrease in serum albumin in the majority of patients during the treatment.

The types of adverse reactions with Oncaspar are similar to those observed with native non-pegylated L-asparaginase (e.g., native *E. coli* asparaginase).



Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V

4.9 Overdose

Cases of accidental overdose have been reported with Oncaspar. Following overdose, increased liver enzymes, rash and hyperbilirubinaemia have been observed. There is no specific pharmacological treatment for the overdose. In case of overdose, patients must be carefully monitored for signs and symptoms of adverse reactions, and appropriately managed with symptomatic and supportive treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic and immunomodulating agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX24

Mechanism of action

The mechanism of action of L-asparaginase is the enzymatic cleavage of the amino acid L-asparagine into aspartic acid and ammonia. Depletion of L-asparagine in blood results in inhibition of protein-synthesis, DNA-synthesis and RNA-synthesis, especially in leukaemic blasts which are not able to synthesise L-asparagine, thus undergoing apoptosis.

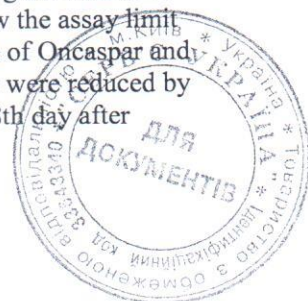
Normal cells, in contrast, are capable of synthesising L-asparagine and are less affected by its rapid depletion during treatment with the enzyme L-asparaginase. The PEGylation does not change the enzymatic properties of L-asparaginase, but it influences the pharmacokinetics and immunogenicity of the enzyme.

Pharmacodynamic effects

Anti-leukaemic effect of L-asparaginase is related to a sustained L-asparagine depletion in blood and cerebrospinal fluid (CSF). The pharmacodynamic (PD) effect of Oncaspar was assessed after intramuscular (Study CCG-1962) and intravenous administration (AALL07P4).

In Study CCG-1962, PD effect of Oncaspar was assessed through serial measurements of asparagine in serum (n=57) and CSF (n=50) of newly diagnosed paediatric patients with standard-risk ALL who received three intramuscular doses of Oncaspar (2,500 Units/m² BSA), one each during induction and two during delayed intensification treatment phases. A reduction in serum asparagine concentration was evident by the 4th day after the first Induction dose and reached an apparent nadir by the 10th day after the dose. Serum asparagine concentrations of approximately 1 µM persisted for approximately 3 weeks. Asparagine concentration fell to <3 µM when asparaginase activity was >0.1 U/mL. CSF asparagine of 2.3 µM pre-treatment fell to 1.1 µM on Day 7 and 0.6 µM on Day 28 of Induction (see Clinical efficacy and safety).

In Study AALL07P4, the PD effect of Oncaspar was assessed in 47 evaluable subjects with high risk B-precursor ALL who received intravenous doses of Oncaspar 2,500 U/m² BSA during the Induction and Consolidation phases. Plasma L-asparagine concentrations were depleted to below the assay limit of quantification within 24 hours following the Induction and first Consolidation dose of Oncaspar and depletion was sustained for approximately two weeks. CSF asparagine concentrations were reduced by the 4th day following the Induction dose, and remained largely undetectable by the 18th day after dosing.



Based on results from these two studies, a 2,500 U/m² BSA dose of Oncaspar administered intramuscular (CCG-1962) and intravenous (AALL07P4) provides maintenance of L-asparagine depletion for approximately two weeks following dosing.

Clinical efficacy and safety

Oncaspar efficacy and safety were evaluated on the basis of three clinical studies using Oncaspar solution for injection/infusion in the first line treatment of ALL: Study CCG-1962 in standard risk ALL patients; Study AALL07P4 in high risk ALL patients; Study DFCI 11-001 enrolled both standard and high-risk ALL patients.

Oncaspar efficacy in ALL in patients with relapse/refractory disease and a history of prior clinical allergic reaction to native *E. coli* L-asparaginase was based on a pool of 94 patients from six open-label studies [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 and ASP-001C/003C].

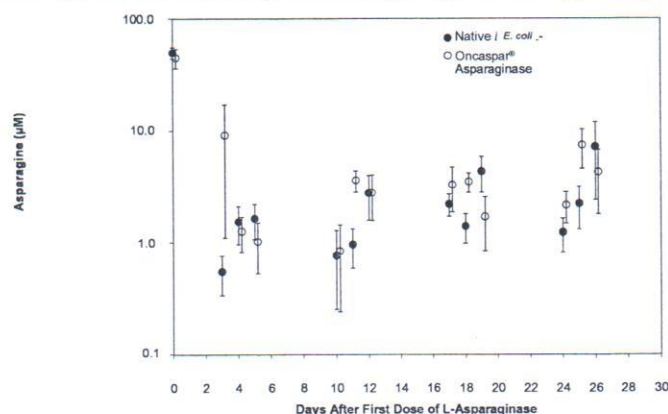
First-Line (ALL patients non-hypersensitive to native *E. coli* L-asparaginase)

The safety and efficacy of Oncaspar was evaluated in an open-label, multicentre, randomised, active-controlled study (Study CCG-1962). In this study, 118 paediatric patients aged 1 to 9 years with previously untreated standard-risk ALL were randomised 1:1 to Oncaspar or native *E. coli* L-asparaginase as part of combination therapy. Oncaspar was administered intramuscularly at a dose of 2,500 Units/m² BSA on Day 3 of the 4-week Induction phase and on Day 3 of each of two 8-week Delayed Intensification (DI) phases. Native *E. coli* L-asparaginase was administered intramuscularly at a dose of 6,000 Units/m² BSA three times weekly for a total of 9 doses during induction and for a total of 6 doses during each delayed intensification phase.

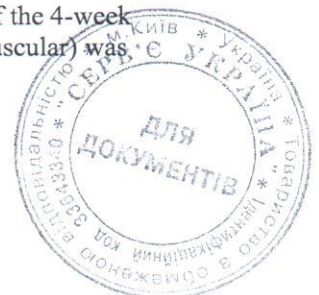
The primary determination of efficacy was based on demonstration of similar asparagine depletion (magnitude and duration) in the Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms. The protocol-specified goal was achievement of asparagine depletion to a serum concentration of ≤ 1 μ M. The proportion of patients with this level of depletion was similar between the 2 study arms during all 3 phases of treatment at the protocol-specified time points.

In all phases of treatment, serum asparagine concentrations decreased within 4 days of the first dose of asparaginase in the treatment phase and remained low for approximately 3 weeks for both Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms. Serum asparagine concentrations during the induction phase are shown in Figure 1. The patterns of serum asparagine depletion in the 2 delayed intensification phases are similar to the pattern of serum asparagine depletion in the induction phase.

Figure 1: Mean ($\pm$ standard error) serum asparagine during Study CCG-1962 induction phase



Note: Oncaspar (2,500 Units/m² BSA intramuscular) was administered on Day 3 of the 4-week induction phase. Native *E. coli* L-asparaginase (6,000 Units/m² BSA intramuscular) was administered 3 times weekly for 9 doses during induction.



CSF asparagine concentrations were determined in 50 patients during the induction phase. CSF asparagine decreased from a mean pre-treatment concentration of 3.1 μM to 1.7 μM on Day 4 $\pm$ 1 and 1.5 μM at 25 $\pm$ 1 days after administration of Oncaspar. These findings were similar to those observed in the native *E. coli* L-asparaginase treatment arm.

Event-free survival (EFS) for the Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms is summarised in Table 2, Study CCG-1962 was not designed to evaluate differences in EFS rates.

Table 2: Event-free survival rate at 3, 5 and 7 years (Study CCG-1962)

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

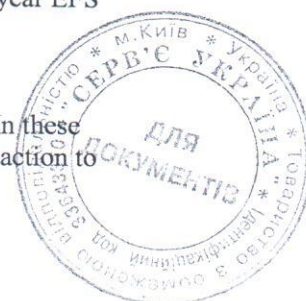
In Study CCG-1962, the most common adverse reactions were infections, including two life-threatening infections (1 patient in each arm). In general, incidence and type of adverse reactions Grade 3 and 4 were similar between the two treatment groups. Two patients in the Oncaspar arm had allergic reactions during Delayed Intensification (DI) DI #1 (Grade 1 allergic reaction and Grade 3 hives).

A pilot study was conducted for newly diagnosed patients from 1 to <31 years of age with high risk B-precursor ALL (Study AALL07P4). This was an open label, controlled, randomised study comparing an investigational pegylated asparaginase product to Oncaspar as a component of multi-agent chemotherapy in the first line treatment of ALL. White blood cell (WBC) criteria were: a) Age 1-10 years: WBC $\geq 50,000/\mu\text{L}$; b) Age 10-30 years: Any WBC; c) Prior steroid therapy: Any WBC. Patients were not allowed prior cytotoxic chemotherapy with the exception of steroids and intrathecal cytarabine. A total of 166 patients were enrolled in this study; 54 patients were randomised to treatment with 2,500 U/m² BSA Oncaspar and 111 patients were randomised to the investigational pegylated asparaginase product. Oncaspar was administered intravenously at the dose of 2,500 Units/m² BSA during Induction, Consolidation, Delayed Intensification, and Interim Maintenance phases in patients with high-risk ALL receiving augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy. The percentage of patients in the Oncaspar treatment arm with evaluable minimal residual disease (MRD) negative status (<0.1% leukaemia cells in bone marrow) at Day 29 of Induction was 80% (40/50). At 4-years, the EFS and overall survival (OS) for the Oncaspar treatment arm were 81.8% [95% CI 62.9-91.7%] and 90.4% [95% CI 78.5-95.9%], respectively. Overall, in the group receiving Oncaspar, the rate of all grade hypersensitivity was 5.8%, anaphylactic reactions was 19.2%, and pancreatitis 7.7%. Grade 3 or higher febrile neutropenia was 15.4%.

Study DFCI 11-001, conducted by the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), is an ongoing, active-controlled, randomised multicentre study of an intravenous investigational pegylated asparaginase product *versus* Oncaspar, in children and adolescents aged 1 to <22 years with newly diagnosed ALL treated with a DFCI ALL consortium therapeutic backbone. A total of 239 patients were randomised, 237 of whom were treated with study drug (146 male and 91 female), of these, 119 patients (115 with a diagnosis of ALL) were treated with Oncaspar 2500 U/m². Treatment was administered during Induction (Day 7), and then every 2 weeks for a total of 30 weeks post-Induction therapy. Randomisation of patients was stratified based on risk group (standard/high/very high risk), including both B- and T-cell ALL. The percentage of patients in the Oncaspar arm with evaluable Low End-Induction MRD (<0.001 detectable disease) at Day 32 was 87.9% (80/91). The One-year EFS was 98.0 [95%CI 92.3, 99.5]; the One-year OS was 100 [95% CI 100, 100] in this study.

ALL patients hypersensitive to native *E. coli* L-asparaginase

Six open-label studies evaluated Oncaspar in relapse/refractory haematological diseases. In these studies a total of 94 patients with ALL diagnosis with a history of prior clinical allergic reaction to



native *E. coli* L-asparaginase were exposed to Oncaspar. One patient received Oncaspar doses of 250 and 500 Units/m² BSA intravenously. The remaining patients were treated with 2,000 or 2,500 U/m² BSA administered intramuscularly or intravenously. Patients received Oncaspar as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy. Overall, from five studies analysed based on 65 ALL patients exposed to Oncaspar using the highest therapeutic response during the entire study, complete remission was observed in 30 patients (46%), partial remission in 7 patients (11%) and haematological improvement in 1 patient (2%). In the other study, with 29 hypersensitive ALL patients exposed to Oncaspar, 11 patients were evaluated for response during induction. Of these, 3 patients (27%) achieved complete remission, 1 patient (9%) had partial remission, 1 patient (9%) had haematologic improvement and 2 patients (18%) had therapeutic efficacy. Therapeutic efficacy was defined as a clinical improvement which did not meet the criteria for other beneficial outcomes. During the maintenance phase, 19 patients were evaluated, with 17 patients (89%) achieving complete remission, and 1 patient (5%) with therapeutic efficacy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Oncaspar pharmacokinetic properties were based on asparaginase activity measured by an enzymatic assay after intramuscular (CCG-1962) and intravenous (AALL07P4, DFCI 11-001) administration.

In Study CCG-1962, mean asparaginase activity reached peak value of 1 U/mL on Day 5 after the injection. The mean half-life after absorption from the injection site was 1.7 days and the elimination half-life was 5.5 days. The volume of distribution at steady-state and clearance were estimated at 1.86 L/m² and 0.169 L/m² per day, respectively.

In Study AALL07P4, PK parameters after a single 2,500 U/m² intravenous dose during Induction were calculated by noncompartmental PK analysis from sequential plasma samples and are depicted in Table 3 (see section 5.1). The C_{max} and AUC of Oncaspar trended lower in males, subjects with larger BMI, and subjects >10 years. During Induction, following a single intravenous dose of Oncaspar 2,500 U/m², asparaginase activity ≥0.1 U/mL was sustained for up to 18 days post-dose in 95.3% of subjects.

Table 3: Pharmacokinetic Parameters After a Single intravenous Dose of Oncaspar 2,500 U/m² BSA During Induction (N=47; Study AALL07P4)

PK Parameters	Arithmetic Mean (SD)
C _{max} (mU/mL)*	1638 (459.1)
T _{max} (hr)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]
AUC _{0-t} (mU·day/mL)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mU·day/mL) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (day) [‡]	5.33 (2.33)
CL (L/day) [‡]	0.2152 (0.1214)
V _{ss} (L) [‡]	1.95 (1.13)

* N=47 evaluable subjects.

[†] Median (10th, 90th percentiles).

[‡] N=46 evaluable subjects.

In Study DFCI 11-001, assessments of asparaginase activity were performed following a single intravenous dose of Oncaspar 2,500 U/m² BSA during Induction, and every two weeks during post-Induction (see section 5.1). During Induction, plasma asparaginase activity ≥0.1 U/mL was sustained in 93.5% of subjects 18 days after administration. During the post-Induction phase, a nadir (trough) asparaginase activity above 0.4 U/mL was sustained in 100% of subjects from Week 7 up until Week 25. These results indicate that, when Oncaspar 2,500 U/m² BSA is administered as single and repeated doses every two weeks, clinically relevant asparaginase activity is sustained over the entire dosing interval (i.e., two weeks).

Patients with newly diagnosed ALL received a single intramuscular injection of Oncaspar (2,500 U/m² BSA) or native asparaginase from *E. coli* (25,000 U/m² BSA) or from *Erwinia* (25,000 U/m² BSA). Для



The plasma elimination half-life of Oncaspar was statistically significantly longer (5.7 days) than the plasma elimination half-lives of the native asparaginases from *E. coli* (1.3 days) and *Erwinia* (0.65 days). The immediate cell death of leukaemic cells *in vivo*, measured by rhodamine fluorescence, was the same for all three L-asparaginase preparations.

ALL patients with several relapses were treated either with Oncaspar or with native asparaginase from *E. coli* as part of an induction therapy. Oncaspar was given intramuscular in a dose of 2,500 U/m² BSA on days 1 and 15 of induction. The mean plasma half-life of Oncaspar was 8 days in non-hypersensitive patients (AUC 10.35 U/ml/day), and 2.7 days in hypersensitive patients (AUC 3.52 U/ml/day).

Specific populations

The controlled studies were not designed to formally evaluate the pharmacokinetics of Oncaspar in specific populations. A population pharmacokinetic evaluation of Oncaspar based on data obtained from Studies AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV), and CCG-1962 (IM) identified that clearance (linear and saturable) increased approximately proportionally to BSA and volume of distribution increased slightly more proportionally to BSA. No statistically significant differences in PK characteristics between male and female subjects were identified in this analysis.

The impact of renal and hepatic impairment on the PK of Oncaspar has not been evaluated. As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally, and no change of pharmacokinetic of Oncaspar in patients with renal impairment is foreseen.

Since the proteolytic enzymes responsible for Oncaspar metabolism are ubiquitously distributed in tissues the exact role of the liver is unknown: however any decrease in liver function is not expected to present clinical relevant problems in the use of Oncaspar.

There are no data available for elderly patients.

5.3 Preclinical safety data

Pharmacokinetic/pharmacodynamic nonclinical comparability between the two pharmaceutical forms of Oncaspar, solution for injection/infusion, and powder for solution, was demonstrated in dogs after single and repeated doses (500 U/kg), by the intravenous route. The below mentioned studies were performed on the solution for injection/infusion formulation.

Acute toxicity

Only very high doses of pegaspargase given to mice intraperitoneally as a single dose (25,000 – 100,000 U/kg body weight) caused the death of 14% of all treated mice. Mild hepatotoxicity was observed with the same doses. Adverse reactions were loss of body weight, piloerection and reduced activity. Reduced splenic weight might be a sign of potential immunosuppressant effect of the treatment.

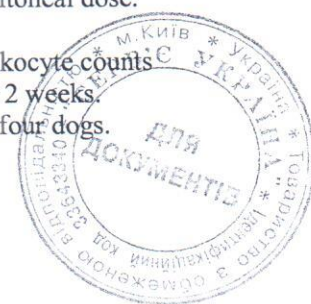
Pegaspargase was well tolerated both in rats and dogs when administered intravenously in single doses up to 500 U/kg body weight.

Repeated dose toxicity

A 4-week study in rats treated with a dose of pegaspargase of 400 U/kg/day intraperitoneal resulted in a fall in food intake and body weight compared to the control group.

A 3-month study in mice with pegaspargase at doses up to 500 U/kg intraperitoneally or intramuscularly resulted in slight hepatocellular changes only at the highest intraperitoneal dose.

A temporary suppression in body weight gain and a temporary reduction in total leukocyte counts were observed in dogs which were treated with pegaspargase 1200 U/kg weekly for 2 weeks. Increased serum glutamic pyruvic transaminase activity also occurred in one out of four dogs.



Immunogenicity

No immunogenic response was detected in a 12-week study in mice in which pegaspargase was administered weekly at the dose of 10.5 U/mouse intramuscularly or intraperitoneally.

Reproductive toxicity

No studies of reproductive toxicity were conducted with pegaspargase.

Embryotoxicity studies with L-asparaginase have showed evidence of teratogenic potential in rats treated from day 6 to 15 of gestation with a No Observed Effect Level (NOEL) for teratogenic effects at 300 U/kg intravenously. In rabbits, doses of 50 or 100 U/kg intravenous on days 8 and 9 of gestation induced viable fetuses with congenital malformations; no NOEL has been determined. Multiple malformations and embryo-lethal effects were observed with doses in the therapeutic range. Investigations of the effect on fertility and peri- and postnatal development were not conducted.

Carcinogenicity, mutagenicity, fertility

Long-term investigations of carcinogenicity or studies of the effect on fertility in animals were not conducted with pegaspargase.

Pegaspargase was not mutagenic in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strains.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium phosphate heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Sucrose
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial:

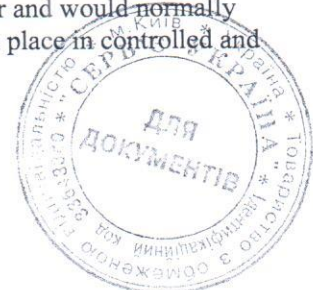
3 years.

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours below 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at 2°C-8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C-8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.



6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C–8°C).

Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I flint glass vial with chlorobutyl elastomer stopper, capped with a 20 mm aluminium flip-off seal, containing 3,750 U pegaspargase.

Pack size of 1.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product can cause irritation on contact. The powder must therefore be handled and administered with particular caution. Inhalation of the vapour and contact with the skin and mucous membranes, especially the eyes, must be avoided; if the medicinal product comes in contact with eyes, skin or mucous membranes, rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.

Oncaspar is to be administered intravenously or intramuscularly after reconstitution of the product. The powder must be reconstituted with 5.2 ml water for injections prior to administration (see section 4.2).

Instructions for handling

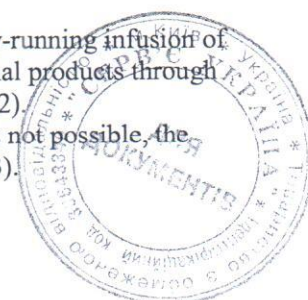
1. Staff should be trained in how to handle and transfer the medicinal product (pregnant staff should be excluded from working with this medicinal product).
2. Aseptic technique must be used.
3. Procedures for proper handling of antineoplastic agents should be observed.
4. The use of disposable gloves and protective garments is recommended when handling Oncaspar.
5. All items for administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste disposal bags for high-temperature incineration.

Reconstitution

1. 5.2 ml water for injections are injected into the vial using a syringe and 21 gauge needle.
2. The vial should be gently swirled until the powder is reconstituted.
3. After reconstitution, the solution should be clear, colourless and free from visible foreign particles. Do not use if the reconstituted solution is cloudy or if a precipitate has formed. Do not shake.
4. The solution should be used within 24 hours after reconstitution, when stored below 25°C.

Administration

1. Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, only a clear, colourless solution free from visible foreign particles should be used.
2. The medicinal product should be administered intravenously or intramuscularly. The solution should be administered slowly.
For intramuscular injection, the volume should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults.
For intravenous administration, the reconstituted solution should be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.
The diluted solution can be given over 1 to 2 hours together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar (see section 4.2).
After dilution, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C–8°C for up to 48 hours (see section 6.3).



Disposal

Oncaspar is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1070/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 January 2016
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це забезпечить швидку ідентифікацію нової інформації з безпеки. Спеціалістів в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про усі підозрювані небажані реакції. Інформація про те, як слід повідомляти про небажані реакції, наведена в розділі 4.8.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Онкаспар, порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій, по 750 МО/мл.

2. КІЛЬКІСНИЙ ТА ЯКІСНИЙ СКЛАД

В кожному флаконі міститься 3750 одиниць (МО)** пегаспаргази*.
Після відновлення в 1 мл розчину міститься 750 МО пегаспаргази (750 МО/мл).

* Діюча речовина є ковалентним кон'югатом L-аспаргінази, отриманої з *Escherichia coli*, з монометоксиполіетиленгліколем

** Одна одиниця визначена, як кількість ферменту, необхідна для вивільнення 1 мкмоль амонію за хвилину при рН 7,3 та температурі 37 °C

Силу дії цього лікарського засобу не слід порівнювати з силою дії інших пегильованих або неpegильованих білків того ж терапевтичного класу. Для отримання додаткової інформації див. розділ 5.1.

Повний перелік допоміжних речовин наведений в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для розчину для ін'єкцій/інфузій.
Порошок білого або майже білого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

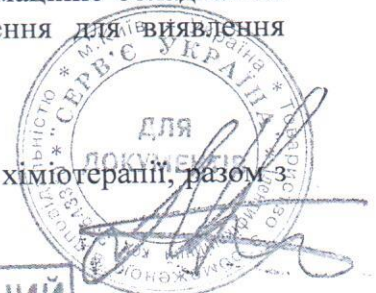
Онкаспар показаний як компонент антинеопластичної комбінованої терапії при гострому лімфатичному лейкозі (ГЛЛ) у дітей від народження до 18 років, а також дорослих пацієнтів.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Онкаспар призначається та вводиться виключно лікарями та/або спеціалістам галузі охорони здоров'я, які мають досвід застосування антинеопластичних лікарських засобів. Засіб слід вводити виключно в лікарні, в якій наявне належне реанімаційне обладнання. Необхідний ретельний моніторинг пацієнтів та всебічне обстеження для виявлення побічних реакцій протягом всього періоду введення (див. розділ 4.4).

Дозування

Онкаспар, як правило, застосовують в якості складової комбінованої хіміотерапії, разом з іншими антинеопластичними засобами (див. також розділ 4.5).



Діти та дорослі віком ≤ 21 років

Рекомендована доза для пацієнтів з площею поверхні тіла (ППТ(BSA)) $\geq 0,6 \text{ м}^2$ та віком ≤ 21 років становить 2500 МО пегаспаргази (еквівалент 3,3 мл засобу Онкаспар)/ м^2 площі поверхні тіла через кожні 14 днів.

Для дітей з площею поверхні тіла $< 0,6 \text{ м}^2$ доза становить 82,5 МО пегаспаргази (еквівалентно 0,1 мл засобу Онкаспар)/кг маси тіла через кожні 14 днів.

Дорослі віком > 21 років

Якщо лікар не призначив інакше, рекомендована доза для дорослих віком > 21 років становить 2000 МО пегаспаргази (еквівалентно 2,67 мл засобу Онкаспар)/ м^2 площі поверхні тіла через кожні 14 днів.

Моніторинг терапії повинен ґрунтуватись на мінімальній активності аспаргінази в сироватці крові, визначеної перед наступним введенням пегаспаргази. Якщо активність аспаргінази не досягає цільового рівня, слід розглянути доцільність переходу на інший препарат аспаргінази (див. розділ 4.4).

Особливі категорії пацієнтівНиркова недостатність

Оскільки пегаспаргаза є білком з високою молекулярною масою, вона не виводиться нирками, отже, коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю не потрібне.

Печінкова недостатність

Коригування дози пацієнтам із печінковою недостатністю не потрібне.

Пацієнти літнього віку

Наявні дані щодо пацієнтів віком понад 65 років є обмеженими.

Спосіб застосування

Онкаспар слід вводити в формі внутрішньом'язової (в/м) ін'єкції або внутрішньовенної (в/в) інфузії.

При менших об'ємах перевагу слід надавати внутрішньом'язовому способу введення. У випадку введення засобу Онкаспар у формі внутрішньом'язової ін'єкції об'єм ін'єкції в одну ділянку не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків та 3 мл для дорослих. У випадку більшого об'єму дозу слід розподіляти та вводити у кілька ділянок.

Тривалість внутрішньовенної інфузії засобу Онкаспар, як правило, становить від однієї до двох годин, засіб вводять після розведення в 100 мл натрію хлориду, концентрацією 9 мг/мл (0,9%), розчині для ін'єкцій, або 5% розчині глюкози.

Розведений розчин можна вводити разом з інфузією, яку вже вводять, або із розчином натрію хлориду, 9 мг/мл, або 5% розчином глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення засобу Онкаспар.

Інструкції із відновлення та розведення цього лікарського засобу перед введенням наведені у розділі 6.6.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



4.3 Протипоказання

Реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини наведені розділі 6.1.

Печінкова недостатність тяжкого ступеня (рівень білірубину у понад три рази перевищує верхню межу норми [ВМН]; трансамінази – у понад 10 разів вищий за ВМН).

Серйозний тромбоз в анамнезі при проведенні попередньої терапії із застосуванням L-аспаргінази.

Панкреатит в анамнезі, в тому числі панкреатит, пов'язаний із попередньою терапією із застосуванням L-аспаргінази (див. розділ 4.4).

Серйозні геморагічні події в анамнезі, пов'язані із попередньою терапією із застосуванням L-аспаргінази (див. розділ 4.4).

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Простежуваність

Для покращення відслідковування біологічних медичних препаратів, слід чітко реєструвати назву та номер серії введеного препарату.

Антитіла до аспаргінази

Наявність антитіл до аспаргінази може бути асоційовано із низькою активністю аспаргінази внаслідок потенційної нейтралізуючої активності цих антитіл. У таких випадках слід розглянути доцільність переходу на інший препарат аспаргінази.

Визначення активності аспаргінази у сироватці або плазмі крові може бути корисним для попередження приривидшеного зниження активності аспаргінази.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості до пегаспаргази, в тому числі із загрозливою для життя анафілаксією, можливі в період терапії, в тому числі у пацієнтів з відомою реакцією підвищеної чутливості до препаратів аспаргінази, отриманих з *E. coli*. Іншими реакціями гіперчутливості можуть бути ангіоневротичний набряк, набряк губ, набряк повік, еритема, зниження артеріального тиску, бронхоспазм, задишка, свербіж та висипання (див. розділи 4.3 та 4.8).

В якості рутинного запобіжного заходу необхідний моніторинг стану пацієнта протягом години після введення; повинне бути наявне реанімаційне обладнання та інші належні заходи, необхідні на випадок анафілактичної реакції (епінефрин, кисень, внутрішньовенні стероїди, тощо). У випадку серйозної реакції гіперчутливості застосування засобу Онкаспар слід припинити (див. розділи 4.3 та 4.8). В залежності від ступеня тяжкості симптомів в якості антидоту можливе застосування антигістамінних засобів, кортикостероїдів та вазопресорних засобів.

Вплив на підшлункову залозу

При застосуванні Онкаспару повідомлялось про випадки панкреатиту, в тому числі геморагічного або некротизуючого з летальними наслідками (див. розділ 4.8).

Пацієнтів слід інформувати щодо ознак та симптомів панкреатиту, який, при відсутності лікування, може стати причиною смерті.

При підозрі на панкреатит подальше застосування засобу Онкаспар слід припинити; якщо діагноз панкреатит підтверджений, поновлювати застосування засобу Онкаспар не слід.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Необхідний частий моніторинг вмісту амілази та/або ліпази у сироватці крові для виявлення ранніх ознак запалення підшлункової залози. Оскільки можливе порушення переносимості глюкози при одночасному застосуванні лікарського засобу Онкаспар та преднізону, необхідний моніторинг вмісту глюкози в крові.

Коагулопатія

Можливе виникнення тромботичних подій серйозного ступеня, в тому числі з тромбозом сагітального синусу у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу (див. розділ 4.8). Застосування Онкаспару у пацієнтів із тромботичними подіями серйозного ступеня необхідно припинити.

Збільшений протромбіновий час (ПЧ), збільшений частковий тромбопластиновий час (ЧТЧ) та гіпофібриногенемія можливі у пацієнтів, які отримують пегаспаргазу. Необхідний моніторинг параметрів коагуляції до початку терапії, періодично в період терапії та після її завершення, зокрема, у випадку одночасного застосування інших лікарських засобів антикоагулянтної дії, таких, як ацетилсаліцилова кислота та нестероїдні протизапальні лікарські засоби (див. розділ 4.5), або одночасно із хіміотерапією із застосування метотрексату, даунорубіцину, кортикостероїдів. У випадку істотного зниження вмісту фібриногену або дефіциту антитромбіну III (АТIII) слід розглянути доцільність належної замісної терапії.

Вплив на печінку

Комбінована терапія із застосуванням лікарського засобу Онкаспар та інших засобів гепатотоксичної дії може призвести до гепатотоксичності тяжкого ступеня.

Слід бути обережними при застосуванні засобу Онкаспар в комбінації із засобами гепатотоксичної дії, зокрема, при наявності порушення функцій печінки. Необхідний моніторинг пацієнтів для своєчасного виявлення змін параметрів печінкових функцій.

Можливий збільшений ризик гепатотоксичності для пацієнтів, позитивних за філадельфійською хромосомою, які отримують комбіновану терапію із застосуванням інгібіторів тирозинкінази (наприклад іматинібу) та L-аспаргінази. Це слід брати до уваги при розгляді можливості застосування Онкаспару пацієнтам цієї популяції.

З урахуванням ризику гіпербілірубінемії рекомендований моніторинг рівня білірубіну до початку терапії та перед введенням кожної дози.

Вплив на центральну нервову систему

Комбінована терапія із застосуванням засобу Онкаспар може завдати токсичного впливу на центральну нервову систему. Повідомлялося про випадки енцефалопатії (в тому числі синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії) (див. розділ 4.8).

Онкаспар може спричиняти ознаки та симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді сонливості, сплутаного стану свідомості, конвульсій. Необхідний ретельний моніторинг для виявлення таких симптомів, зокрема, якщо Онкаспар застосовують одночасно із лікарськими засобами нейротоксичної дії (такими, як вінкрисдин та метотрексат, див. розділ 4.5).

Мієлосупресія

Пегаспаргаза може викликати мієлосупресію, прямо або опосередковано (внаслідок зміни мієлосупресивної дії інших лікарських засобів, таких, як метотрексат або 6-меркаптопурин). Отже, застосування Онкаспару може збільшити ризик інфекцій.



Зниження кількості циркулюючих лімфоцитів часто є доволі значущим, а нормальний або занижений вміст лейкоцитів часто спостерігають протягом перших днів після початку терапії. Це може бути пов'язаним із істотним зростанням вмісту у сироватці крові сечової кислоти. Можливий розвиток сечо кислотої нефропатії. Для моніторингу терапевтичного ефекту необхідний ретельний моніторинг показників периферичної крові та кісткового мозку пацієнта.

Гіперамоніємія

Аспарагіназа сприяє швидкому перетворенню аспаргіну та глутаміну на аспарагінову кислоту та глутамінову кислоту, із виділенням амонію в якості спільного побічного продукту обох реакцій (див. розділ 5.1). Внутрішньовенне введення аспаргінази, таким чином, може викликати значне підвищення рівня амонію після введення.

Симптоми гіперамоніємії часто носять транзиторний характер та можуть включати: нудоту, блювоту, головний біль, запаморочення та шкірні висипання. У тяжких випадках можливий розвиток енцефалопатії з ураженням печінки або без нього, зокрема, у пацієнтів старшого віку, які можуть загрожувати життю або призводити до смерті. При наявності симптомів гіперамоніємії необхідний ретельний моніторинг вмісту амонію.

Контрацепція

Слід застосовувати ефективний метод неоральної контрацепції в період терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії. Оскільки непряма взаємодія між оральними контрацептивами та пегаспаргазою виключена бути не може, застосування оральних контрацептивів не розглядають, як прийнятний метод контрацепції (див. розділи 4.5 та 4.6).

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менш за 1 ммоль натрію (23 мг) на одну дозу, тобто майже «вільний від натрію».

4.5 Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

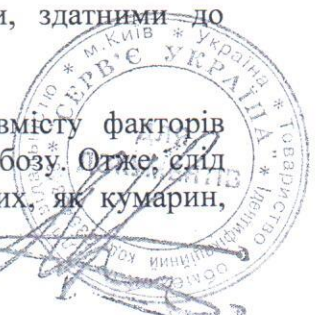
Викликане пегаспаргазою зниження вмісту білків у сироватці крові може збільшувати токсичний вплив інших лікарських засобів, які зв'язуються із білками.

Також, внаслідок інгібування синтезу білків та поділу клітин, пегаспаргаза може порушувати механізм дії інших речовин, ефект яких залежить від поділу клітин, наприклад метотрексату.

Взаємодія метотрексату та цитарабіну із лікарським засобом Онкаспар може розрізнятися – їх попереднє застосування може синергетично підсилити дію пегаспаргази. Якщо ці речовини застосовують після лікарського засобу Онкаспар, можливе антагоністичне зниження ефекту пегаспаргази.

Пегаспаргаза може перешкоджати метаболічному перетворенню та виведенню інших лікарських засобів, через вплив на синтез білків та функції печінки, а також при комбінованому застосуванні з іншими хіміотерапевтичними засобами, здатними до взаємодії з ізоферментами CYP.

При застосуванні лікарського засобу Онкаспар можливе коливання вмісту факторів коагуляції. Це може сприяти розвитку тенденції до кровотечі та/або тромбозу. Отже, слід бути обережними при одночасному застосуванні антикоагулянтів, таких, як кумарин,



гепарин, дипіридамо́л, ацетилсаліцилова кислота або нестероїдні протизапальні лікарські засоби, або при одночасному проведенні хіміотерапії із застосуванням метотрексату, даунорубіцину та кортикостероїдів.

У випадку одночасного введення глюкокортикоїдів (наприклад преднізону) та пегаспаргази зміни параметрів коагуляції (зниження вмісту фібриногену та дефіциту антитромбіну III, АТ III) можуть бути більш істотними.

При введенні вінкристину безпосередньо до або одночасно із пегаспаргазою, токсичний вплив останньої може збільшитись. При введенні лікарського засобу Онкаспар перед вінкристином можливе збільшення нейротоксичного впливу вінкристину. Отже, вінкристин слід вводити принаймні за 12 годин до введення засобу Онкаспар, для мінімізації токсичного впливу.

Непряма взаємодія пегаспаргази та оральних контрацептивів виключена бути не може, через гепатотоксичний вплив пегаспаргази, внаслідок чого можливе зниження виведення печінкою оральних контрацептивів. Отже, одночасне застосування засобу Онкаспар та оральних контрацептивів не рекомендоване. Жінкам, здатним до дітонародження, слід використовувати інші методи контрацепції, відмінні від оральних контрацептивів (див. розділи 4.4 та 4.6).

Одночасна вакцинація живими вакцинами може підвищувати ризик тяжких інфекцій, зумовлений імуносупресивною активністю пегаспаргази, наявністю основного захворювання та комбінованою хіміотерапією (див. розділ 4.4). З огляду на це вакцинацію живими вакцинами слід проводити не раніше, ніж через 3 місяці після завершення повного курсу антилейкемічної терапії.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Жінки, здатні до дітонародження / Контрацепція для чоловіків та жінок

Чоловікам та жінкам слід використовувати ефективні методи контрацепції в період терапії та протягом принаймні шести місяців після завершення терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар. Оскільки непряма взаємодія між оральними контрацептивами та пегаспаргазою виключена бути не може, оральні контрацептиви не розглядають, як засіб, що забезпечує достатню безпеку в такій клінічній ситуації. Жінкам, здатним до дітонародження, слід використовувати метод контрацепції, відмінний від оральних контрацептивів (див. розділи 4.4 та 4.5).

Вагітність

Дані щодо застосування L-аспарагінази обмежені, а дані щодо застосування лікарського засобу Онкаспар в період вагітності відсутні. Дослідження впливу пегаспаргази на репродуктивні функції тварин не проводили, а в дослідженнях L-аспарагінази на тваринах було продемонстровано тератогенний вплив (див. розділ 5.3). Внаслідок цього, а також з урахуванням фармакологічних властивостей, Онкаспар не слід застосовувати в період вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає введення пегаспаргази.

Годування груддю

Невідомо чи проникає пегаспаргаза у грудне молоко. З урахуванням фармакологічних властивостей, ризик для новонароджених/немовлят, які отримують годування груддю, виключеним бути не може. В якості запобіжного заходу, годування груддю слід

6 ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



припинити на період терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар і його не слід поновлювати аж до завершення терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар.

Фертильність

Дослідження для визначення впливу пегаспаргази на фертильність не проводили.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Онкаспар завдає істотного впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Повідомлялось про наступні побічні реакції у пацієнтів, які отримували Онкаспар з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами: сонливість, сплутаність свідомості, запаморочення, непритомність, судоми.

Пацієнтам, які отримують Онкаспар, слід рекомендувати не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами, якщо у них наявні ці або інші побічні реакції, здатні впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами (див. розділ 4.4).

4.8 Побічні реакції

Резюме профілю безпеки

Побічні реакції, які описані в цьому розділі, ґрунтуються на даних клінічних досліджень та післяреєстраційному досвіді застосування засобу Онкаспар в терапії пацієнтів з ГЛЛ. Профіль безпеки ґрунтується на даних рандомізованих, контрольованих, проспективних, відкритих багатоцентрових досліджень із внутрішньовенним введенням лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м², в якості порівняльного лікарського засобу (дослідження DFCI 11-001 та AALL07P4). Також, для визначення профілю безпеки були використані дані досліджень при внутрішньом'язовому введенні лікарського засобу Онкаспар (дослідження CCG-1962 та CCG-1991) (див. розділ 5.1).

Найчастішими побічними реакціями на Онкаспар (спостерігались принаймні в двох дослідженнях з частотою >10%) були: збільшення вмісту аланін амінотрансферази, збільшення вмісту аспартат амінотрансферази, підвищення рівня білірубину в крові, збільшення активованого часткового тромбопластинового часу, гіпертригліцеридемія, гіперглікемія та фебрильна нейтропенія.

Найчастішими тяжкими побічними реакціями на Онкаспар (ступеня 3 або 4), які спостерігались в дослідженнях DFCI 11-001 та AALL07P4 з частотою >5%, були: збільшення вмісту аланін амінотрансферази, збільшення вмісту аспартат амінотрансферази, підвищення рівня білірубину в крові, фебрильна нейтропенія, гіперглікемія, збільшення вмісту ліпази та панкреатит.

Перелік побічних реакцій в табличній формі

Інформація щодо побічних реакцій та їх частоти наведена в Таблиці 1. Частота встановлена з урахуванням наступних загальноприйнятих критеріїв: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$) та частота невідома (не може бути визначена за наявними даними). В кожній групі за частотою, перелік побічних реакцій наведений у порядку зниження серйозності.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



Таблиця 1: Побічні реакції, асоційовані із терапією із застосуванням лікарського засобу Онкаспар

Стандарт MedDRA системно-органный клас (MedDRA – словник медичних термінів для регуляторної діяльності)	Побічна реакція
Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Дуже часто: Фебрильна нейтропенія Часто: Анемія, коагулопатія Частота невідома: Недостатність кісткового мозку
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто: Панкреатит, діарея, абдомінальний біль, нудота Часто: Блювота, стоматит, асцит Рідко: некротизуючий панкреатит, геморагічний панкреатит Частота невідома: Псевдокіста підшлункової залози, паротит*
Системні порушення та порушення за місцем введення	Частота невідома: Пірексія
Гепатобіліарні порушення	Часто: Гепатотоксичність, стеатоз печінки Рідко: Некроз печінки, жовтяниця, застій жовчі, печінкова недостатність
Порушення з боку імунної системи	Дуже часто: Реакція підвищеної чутливості, кропив'янка, анафілактична реакція Частота невідома: анафілактичний шок*
Інфекції та інвазії	Часто: Інфекційні захворювання, сепсис
Порушення, виявлені за результатами інструментальних обстежень	Дуже часто: Зниження маси тіла, гіпоальбумінемія, збільшення вмісту аланін амінотрансферази, збільшення вмісту аспартат амінотрансферази, гіпертригліцеридемія, зниження вмісту фібриногену в крові, збільшення вмісту ліпази, збільшення вмісту амілази, збільшення часткового активованого тромбопластинового часу, підвищення рівня білірубину в крові Часто: Збільшення протромбінового часу, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, гіпокаліємія, збільшення холестерину в крові, гіпофібриногенемія, збільшення вмісту гама-глутаміл трансферази Частота невідома: Збільшення вмісту сечовини в крові, антитіла до пегаспаргази, зниження кількості нейтрофілів, зниження кількості тромбоцитів, гіперамоніємія
Порушення обміну речовин та розлади харчування	Дуже часто: Зниження апетиту, гіперглікемія Часто: Гіперліпідемія, гіперхолестеринемія Частота невідома: Діабетичний кетоацидоз, гіпоглікемія
Порушення з боку скелетних м'язів та сполучних тканин	Часто: Біль в кінцівках
Порушення з боку нервової системи	Часто: Судоми, периферична моторна нейропатія, непритомність Рідко: Синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії Частота невідома: Сонливість, тремор*
Порушення з боку психіки	Частота невідома: Сплутаний стан свідомості
Порушення з боку нирок та сечових шляхів	Частота невідома: Гостра ниркова недостатність
Порушення з боку	Часто: Гіпоксія



дихальних шляхів, органів торакального відділу та середостіння	
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто: висипання Частота невідома: Токсичний епідермальний некроліз*
Порушення з боку судин	Дуже часто: Емболія** Часто: Тромбоз*** Частота невідома: Інсульт, крововилив, тромбоз верхнього сагітального синусу

* Небажані реакції, що спостерігались при введенні інших аспаргіназ цього ж класу

** Випадки емболії легеневої артерії, тромбозу вен, тромбозу вен кінцівок та поверхневого тромбофлебиту спостерігались в дослідженні DFCI 11-001

*** Легенда: Тромбоз ЦНС

Опис окремих побічних реакцій

Спостерігались наступні побічні реакції, пов'язані із терапією із застосуванням аспаргінази. Хоча вони не були специфічно асоційованими із застосуванням пегаспаргази, вони можливі при застосуванні лікарського засобу Онкаспар:

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Онкаспар може викликати мієлосупресію низького та середнього ступеня тяжкості, із можливістю ураження усіх трьох ліній кров'яних клітин.

Приблизно половина усіх серйозних випадків крововиливу та тромбозу стосувалась судин головного мозку, можливими наслідками є, наприклад, інсульт, судоми, головний біль або непритомність.

Порушення з боку нервової системи

Онкаспар може викликати порушення функцій центральної нервової системи, проявами яких є конвульсії та, рідше, сплутаний стан свідомості та сонливість (незначне порушення свідомості).

У рідких випадках можливий синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії (RPLS).

В дуже рідких випадках спостерігали легкий тремор пальців.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Приблизно у половини пацієнтів виникають реакції низького та середнього ступеня тяжкості з боку шлунково-кишкової системи, такі, як втрата апетиту, нудота, блювота, абдомінальні спазми, діарея та втрата маси тіла.

Часто можливий гострий панкреатит. Наявні окремі повідомлення про випадки утворення псевдокісти (протягом до чотирьох місяців після останнього введення).

Геморагічний або некротизуючий панкреатит виникають рідко. Описаний один випадок панкреатиту з одночасним гострим паротитом на фоні терапії із застосуванням L-аспаргінази. Є повідомлення про окремі випадки геморагічного або некротизуючого панкреатиту з летальним наслідком.

Можливе збільшення вмісту амілази в сироватці крові в період або після завершення терапії із застосуванням лікарського засобу Онкаспар.

Порушення з боку нирок та сечових шляхів

Гостра ниркова недостатність можлива у рідких випадках протягом терапії із застосуванням, в тому числі, L-аспаргінази.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ



Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Реакції з боку шкіри можуть бути проявом алергічних реакцій. Описаний один випадок токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла), асоційований із L-аспаргіназою.

Порушення з боку ендокринної системи

Зміни ендокринних функцій підшлункової залози спостерігають часто, їхніми проявами, головним чином, є порушення метаболізму глюкози. Описані випадки, як діабетичного кетоацидозу, так і гіперосмолярної гіперглікемії, які, як правило, відповідають на введення інсуліну.

Порушення обміну речовин та розлади харчування

Випадки зміни вмісту ліпідів у сироватці крові, а також зміна показників вмісту ліпідів у сироватці крові, у більшості випадків без клінічних симптомів, є дуже частими. Підвищення вмісту сечовини у сироватці крові виникає регулярно, є незалежним від дози і майже завжди супроводжується ознаками порушення балансу преренального метаболізму.

Системні порушення та порушення у місці введення

Після ін'єкції можлива пірексія, яка зазвичай минає спонтанно.

Порушення з боку імунної системи

Були виявлені специфічні антитіла до пегаспаргази; нечасто вони асоціювались із реакціями підвищеної чутливості. Також було виявлено нейтралізуючі антитіла, які знижують клінічну ефективність.

Реакції підвищеної чутливості до лікарського засобу Онкаспар, включно із загрозливими життю анафілактичними реакціями, ангіоневротичним набряком, набряком губ, набряком повік, еритемою, зниженням артеріального тиску, бронхоспазмом, утрудненням дихання, свербіжем та ~~нечастими~~ висипами, можливі на фоні терапії (див. розділи 4.3 та 4.4).

Гепатобіліарні порушення

Зміна показників функцій печінки є частою. Незалежно від дози збільшення рівня трансаміназ та білірубіну в сироватці крові спостерігають часто.

Випадки стеатозу печінки спостерігають дуже часто. Є повідомлення про рідкі випадки застою жовчі, жовтяниці, некрозу клітин печінки та печінкової недостатності із летальним наслідком.

Порушення синтезу білку може призвести до зниження вмісту білку у сироватці крові. Незалежно від дози зниження вмісту альбуміну в сироватці крові виявляють у більшості пацієнтів в період терапії.

Небажані реакції при застосуванні препарату Онкаспар та при застосування нативної неpegильованої L-аспаргінази (тобто, нативної аспаргінази *E. coli*) є подібними.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки виникнення підозрюваних побічних реакцій, інформація про яку наведена у Додатку V.



4.9 Передозування

Повідомлялося про випадки ненавмисного передозування засобу Онкаспар. Після передозування спостерігали підвищення активності печінкових ферментів, висипання та гіпербілірубінемію. Специфічне медикаментозне лікування у випадку передозування відсутнє. У випадку передозування необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта для виявлення ознак та симптомів побічних реакцій та надання належного симптоматичного та підтримуючого лікування.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапічна група: Антинеопластичні та імуномодуючі засоби, інші антинеопластичні засоби, код АТХ: L01XX24

Механізм дії

Механізм дії L-аспаргінази полягає у ферментному розщепленні амінокислоти L-аспаргіну на аспаргінову кислоту та амоній. Нестача L-аспаргіну в крові призводить до інгібування синтезу білку, синтезу ДНК та синтезу РНК, зокрема, в лейкомічних бластних клітинах, не здатних до синтезу L-аспаргіну, через що відбувається їхній апоптоз.

Навпроти, нормальні клітини, здатні до синтезу L-аспаргіну, є менш чутливими до його швидкого розпаду на фоні терапії із застосуванням ферменту L-аспаргінази. ПЕГілювання не змінює ферментні властивості L-аспаргінази, але впливає на фармакокінетичні властивості та імуногенність цього ферменту.

Фармакодинамічні ефекти

Антилейкемічний ефект L-аспаргінази пов'язаний із постійним виведенням L-аспаргіну із крові та спинномозкової рідини (СМР). Фармакодинамічний (ФД) ефект лікарського засобу Онкаспар оцінювали після в/м (дослідження CCG-1962) та в/в введення (AALL07P4).

В дослідженні CCG-1962 ФД ефект лікарського засобу Онкаспар оцінювали за результатами серії вимірювань вмісту аспаргіну в сироватці крові (n=57) та СМР (n=50) у дітей та підлітків, яким щойно було встановлено діагноз, із стандартним ризиком ГЛЛ, які отримали по три дози лікарського засобу Онкаспар внутрішньом'язово (по 2500 МО/м² площі поверхні тіла), одну – у фазі індукції, та дві – у пізніших фазах інтенсифікації терапії. Зниження концентрації аспаргіну в сироватці крові було очевидним вже на четвертий день після першої індукційної дози, та було найнижчим на 10-й день після введення. Концентрація аспаргіну в сироватці крові, приблизно, 1 мкмоль, зберігалась протягом близько трьох тижнів. Концентрація аспаргіну знизилась до <3 мкмоль, коли активність аспаргінази становила >0,1 МО/мл. Вміст аспаргіну в СМР 2,3 мкмоль до лікування знизився до 1,1 мкмоль в День 7 та 0,6 мкмоль в День 28 індукційної фази (див. Клінічна ефективність та безпека).

В дослідженні AALL07P4 ФД ефект лікарського засобу Онкаспар оцінювали при введенні 47 пацієнтам з ГЛЛ з високим ризиком (наявність В-клітин-попередників), чиї дані були придатні для аналізу, які отримували Онкаспар в/в в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла, в фазі індукції та консолідації. Концентрація L-аспаргіну в плазмі крові знизилась до рівня, нижчого за межу кількісного визначення протягом 24 годин після введення в фазі індукції та першого введення засобу Онкаспар у фазі консолідації, і зберігалась протягом близько двох тижнів. Концентрація аспаргіну в СМР знижувалась на четвертий день після

введення в фазі індукції, та зберігалась нижчою за межу визначення до 18 дня після введення.

Грунтуючись на результатах цих двох досліджень, можна зробити висновок, що Онкаспар при введенні в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в/м (CCG-1962) та в/в (AALL07P4) забезпечує підтримання зниження вмісту L-аспаргіну протягом близько двох тижнів після введення.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпеку лікарського засобу Онкаспар оцінювали за даними трьох клінічних досліджень при застосуванні Онкаспару, розчину для ін'єкцій/інфузій в якості терапії першої лінії пацієнтів з ГЛЛ: До дослідження CCG-1962 було включено пацієнтів із стандартним ризиком ГЛЛ; в дослідження AALL07P4 було включено пацієнтів із високим ризиком ГЛЛ; в дослідження DFCI11-001 було включено пацієнтів із стандартним та високим ризиком ГЛЛ.

Оцінка ефективності лікарського засобу Онкаспар в терапії пацієнтів з ГЛЛ з рецидивом/рефрактерним захворюванням та клінічною алергічною реакцією на нативну L-аспаргіназу *E. coli* анамнезі ґрунтується на сукупних даних 94 пацієнтів із шести відкритих досліджень [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 та ASP-001C/003C].

Перша лінія терапії (пацієнти з ГЛЛ без реакції підвищеної чутливості до нативної L-аспаргінази *E. coli*)

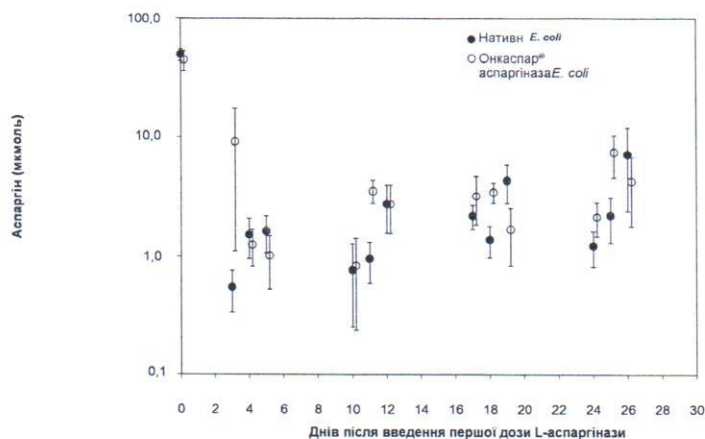
Безпеку та ефективність лікарського засобу Онкаспар оцінювали за даними відкритого, багатоцентрового, рандомізованого дослідження з активним контролем (Дослідження CCG-1962). В цьому дослідженні 118 дітей віком від 1 до 9 років з ГЛЛ стандартного ризику, які не отримували лікування раніше, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 до груп отримання лікарського засобу Онкаспар або нативної L-аспаргінази *E. coli* в курсі комбінованої терапії. Онкаспар вводили внутрішньом'язово, в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в День 3 4-тижневої індукційної фази та в День 3 кожної з двох 8-тижневих відкладених фаз інтенсифікації. Нативну *E. coli* L-аспаргіназу вводили внутрішньом'язово в дозі 6000 МО/м² площі поверхні тіла три рази на тиждень, в цілому, вводили дев'ять доз протягом індукційної фази та шість доз в кожній з відкладених фаз інтенсифікації.

Первинна оцінка ефективності ґрунтувалась на демонстрації однакового зниження вмісту аспаргіну (за кількістю та тривалістю) в групах застосування лікарського засобу Онкаспар та нативної L-аспаргінази *E. coli*. Передбаченою протоколом метою було зниження вмісту аспаргіну в сироватці крові до концентрації ≤ 1 моль. Кількість пацієнтів з таким рівнем зниження була однаковою в обох досліджуваних групах протягом усіх трьох фаз терапії у визначені протоколом моменти часу.

В усіх фазах терапії концентрація аспаргіну в сироватці крові знижувалась протягом чотирьох днів після введення першої дози аспаргінази у відповідній фазі терапії, та залишалась на низькому рівні протягом приблизно трьох тижнів в обох групах застосування лікарського засобу Онкаспар та нативної L-аспаргінази *E. coli*. Інформація щодо концентрації аспаргіну в сироватці крові у фазі індукції наведена на Рисунку 1. Характеристики зниження вмісту аспаргіну в сироватці крові протягом двох відкладених фаз інтенсифікації подібні до характеристики зниження вмісту аспаргіну в сироватці крові протягом індукційної фази.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Рисунок 1: Середні (□ стандартна похибка) показники вмісту аспаргину в сироватці крові в Дослідженні CCG-1962, в індукційній фазі



Примітка: Онкоаспар (по 2500 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньом'язово) вводили в День 3 4-тижневої фази індукції. Нативну L-аспарагіназу *E. coli* (по 6000 МО/м² площі поверхні тіла, внутрішньом'язово) вводили три рази на тиждень, в цілому, протягом фази індукції вводили 9 доз.

Концентрацію аспаргину в спинномозковій рідині (СМР) визначали у 50 пацієнтів протягом індукційної фази. Вміст аспаргину в СМР знизився, з середньої концентрації 3.1 мкмоль до початку терапії до 1,7 мкмоль в День 4 □ 1 та 1,5 мкмоль через 25 □ 1 днів після введення лікарського засобу Онкоаспар. Ці результати є подібними до отриманих в групі нативної L-аспарагінази *E. coli*.

Інформація щодо виживання без подій (ВБП) пацієнтів з груп отримання лікарського засобу Онкоаспар та нативної L-аспарагінази *E. coli* наведена в Таблиці 2, дизайном дослідження CCG-1962 не була передбачена оцінка різниці показників ВБП.

Таблиця 2: Показники виживання без подій (ВБП) через 3, 5 та 7 років (Дослідження CCG-1962)

	Онкоаспар	Нативна L-аспарагіназа <i>E. coli</i>
3-річний рівень ВБП, % (95% ДІ)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
5-річний рівень ВБП, % (95% ДІ)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
7-річний рівень ВБП, % (95% ДІ)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

В дослідженні CCG-1962 найчастішими побічними реакціями були інфекції, включно з двома загрозливими для життя інфекціями (у одного пацієнта з кожної з груп). В цілому, частота та тип побічних реакцій ступеня 3 та 4 були однаковими в обох групах. У двох пацієнтів з групи застосування лікарського засобу Онкоаспар розвинулись алергічні реакції в період фази відкладеної інтенсифікації №1 (алергічна реакція 1 ступеня та кропив'янка 3 ступеня).

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Було проведено пілотне дослідження з включенням пацієнтів із щойно встановленим діагнозом, віком від 1 до <31 років, з високим ризиком ГЛЛ В-клітин попередників (Дослідження AALL07P4). Це було відкрите, контрольоване, рандомізоване, порівняльне дослідження пегільованої аспаргінази та лікарського засобу Онкаспар, як складових багато-компонентної хіміотерапії в першій лінії лікування пацієнтів з ГЛЛ. Критерієм за вмістом лейкоцитів були: а) вік 1-10 років: лейкоцитів $\geq 50\,000/\text{мкл}$; б) вік 10-30 років: будь-який вміст лейкоцитів; в) проведення попередньої стероїдної терапії: будь-який вміст лейкоцитів. Не включали пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію, за винятком стероїдів та інтратекального введення цитарабіну. В цілому, в дослідження було включено 166 пацієнтів; 54 пацієнтів було включено рандомно до групи, яка отримала лікарський засіб Онкаспар дозою $2500\text{ МО}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла та 111 пацієнтів – до групи, яка отримала для лікування досліджуваний засіб пегільованої аспаргінази. Онкаспар вводили внутрішньовенно в дозі $2500\text{ МО}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла в фазах індукції, консолідації, відкладеної інтенсифікації та фазі проміжної підтримуючої терапії пацієнтам із високим ризиком ГЛЛ, які отримували підсилену терапію за протоколом Берлін-Франкфурт-Мюнстер. Кількість пацієнтів в групі застосування лікарського засобу Онкаспар з негативним статусом за мінімальним залишковим захворюванням (МЗЗ) ($<0,1\%$ лейкемічних клітин у кістковому мозку) в День 29 індукційної фази становила 80% (40/50). Після 4-х років показники БПВ та загальної виживаності (ЗВ) в групі застосування лікарського засобу Онкаспар становили $81,8\%$ [95% ДІ: 62,9–91,7%] та $90,4\%$ [95% ДІ: 78,5–95,9%] відповідно. В цілому, в групі застосування лікарського засобу Онкаспар частота випадків реакції підвищеної чутливості, незалежно від ступеня тяжкості, становила $5,8\%$, анафілактичних реакцій – $19,2\%$, а панкреатиту – $7,7\%$. Частота випадків фебрильної нейтропенії ступеня 3 та вище становила $15,4\%$.

Дослідження яке триває - DFCl 11-001, яке проводить Інститут раку Дана-Фарбер (DFCl), є активно контрольованим, рандомізованим, багатоцентровим дослідженням результатів в/в застосування досліджуваного продукту пегільованої аспаргінази у порівнянні із застосування лікарського засобу Онкаспар, в терапії дітей та підлітків віком від 1 до <22 років з щойно встановленим діагнозом ГЛЛ, які отримують хіміотерапію в зв'язку з ГЛЛ за протоколом DFCl. Загалом, було рандомізовано 239 пацієнтів, 237 з яких отримували досліджуваний засіб (146 чоловіків та 91 жінка), з них 119 пацієнтів (115 з діагнозом ГЛЛ) отримували Онкаспар, по $2500\text{ МО}/\text{м}^2$. Засіб вводили в фазі індукції (День 7) і надалі через кожні 2 тижні, протягом, в цілому, 30 тижнів післяіндукційної терапії. Рандомізацію пацієнтів було стратифіковано за ризиком (стандартний/високий/дуже високий ризик), як В-клітинної, так і Т-клітинної ГЛЛ. Кількість пацієнтів з групи лікарського засобу Онкаспар з низьким МЗЗ після індукційної фази ($<0,001$ клітин, що надаються виявленню) в День 32 становило $87,9\%$ (80/91). Однорічна частота БПВ становила $98,0\%$ [95% ДІ: 92,3; 99,5]; однорічна ЗВ становила 100% [95% ДІ: 100; 100] в даному дослідженні.

Пацієнти з ГЛЛ, у яких спостерігались реакції підвищеної чутливості до нативної L-аспаргінази *E. coli*

У шести відкритих дослідженнях оцінювали результати застосування лікарського засобу Онкаспар в зв'язку із рецидивним/рефрактерним гематологічним захворюванням. В ході цих досліджень, в цілому, 94 пацієнти з діагнозом ГЛЛ та клінічною алергічною реакцією на нативну L-аспаргіназу *E. coli* в анамнезі отримували Онкаспар. Один пацієнт отримував Онкаспар в дозах 250 та $500\text{ МО}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла, внутрішньовенно. Решта пацієнтів отримували засіб в дозі по 2000 або $2500\text{ МО}/\text{м}^2$ площі поверхні тіла, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Пацієнти отримували Онкаспар ізольовано або в комбінації в складі багатокомпонентної хіміотерапії. В цілому, в п'яти дослідженнях, дані яких було проаналізовано, у 65 пацієнтів, які отримували Онкаспар, за критерієм

найбільшої терапевтичної відповіді протягом усього дослідження, повну ремісію спостерігали у 30 пацієнтів (46%), часткова ремісія у 7 пацієнтів (11%) та гематологічне покращення у 1 пацієнта (2%). В іншому дослідженні, до якого було включено 29 пацієнтів з ГЛЛ та реакцією підвищеної чутливості, які отримували Онкаспар, оцінювали відповідь в індукційній фазі у 11 пацієнтів. З них 3 пацієнти (27%) досягли повної ремісії, 1 пацієнт (9%) – часткової ремісії, 1 пацієнт (9%) – гематологічного покращення та у 2 пацієнтів (18%) спостерігали ознаки терапевтичної ефективності. Терапевтичну ефективність визначали, як клінічне покращення, яке не відповідало критеріям іншого позитивного результату. В період фази підтримуючої терапії було оцінено дані 19 пацієнтів, з яких 17 пацієнтів (89%) досягли повної ремісії, у 1 пацієнта (5%) спостерігали ознаки терапевтичної ефективності.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні властивості засобу Онкаспар зумовлені активністю аспаргінази, яку визначали методами ферментного аналізу після в/м (CCG-1962) та в/в (AALL07P4, DFCI 11-001) введення.

В дослідженні CCG-1962 середня активність аспаргінази досягала максимального значення 1 МО/мл в День 5 після ін'єкції. Середня тривалість періоду напіввиведення після всмоктування у місці ін'єкції становила 1,7 доби, а періоду напіввиведення – 5,5 діб. Показники об'єму розподілу після досягнення динамічної рівноваги та кліренсу, згідно з оцінкою, становили 1,86 л/м² та 0,169 л/м² на добу, відповідно.

В дослідженні AALL07P4 ФК параметри після одноразового введення дози 2500 МО/м² в/в в індукційній фазі розраховували методом некомпартментного ФК аналізу, із використанням послідовно отриманих зразків плазми крові, результати наведені в Таблиці 3 (див. розділ 5.1). Виявлена тенденція до нижчих значень C_{max} та AUC лікарського засобу Онкаспар у чоловіків, пацієнтів із більшим ІМТ та пацієнтів віком >10 років. В індукційній фазі, після в/в введення лікарського засобу Онкаспар в разовій дозі 2500 МО/м², активність аспаргінази становила $\geq 0,1$ МО/мл та зберігалась протягом до 18 днів після введення у 95,3% пацієнтів.

Таблиця 3: Фармакокінетичні параметри після одноразового в/в введення лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в індукційній фазі (N=47; Дослідження AALL07P4)

ФК параметри	Середнє Арифметичне (СВ)
C_{max} (мМО/мл)*	1638 (459,1)
T_{max} (год.)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC_{0-t} (мМО□доба/мл)*	14810 (3555)
$AUC_{0-\infty}$ (мМО□доба/мл) [†]	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (доба) [†]	5,33 (2,33)
CL (л/доба) [†]	0,2152 (0,1214)
V_{ss} (л) [†]	1,95 (1,13)

* N=47 пацієнтів, дані яких придатні для аналізу.

[†] медіана (10^й, 90^й процентиль).

[‡] N= 46 пацієнтів, дані яких придатні для аналізу.

В дослідженні DFCI 11-001, оцінку активності аспаргінази здійснювали * після одноразового в/в введення лікарського засобу Онкаспар в дозі 2500 МО/м² площі поверхні тіла в фазі індукції та через кожні два тижні протягом післяіндукційної фази (див. розділ 5.1). Протягом індукційної фази активність аспаргінази становила $\geq 0,1$ МО/мл та зберігалась у 93,5% пацієнтів протягом 18 днів після введення. Протягом післяіндукційної фази мінімальна (найнижча) активність аспаргінази на рівні понад 0,4 МО/мл зберігалась

у 100% пацієнтів від 7 тижня до 25 тижня. Ці результати свідчать про те, що коли Онкаспар вводять в дозі 2500 МО/мл² площі поверхні тіла одноразово або багаторазово через кожні два тижні, клінічно значуща активність аспаргінази зберігається протягом усього інтервалу між введеннями (тобто, протягом двох тижнів).

Пацієнти із щойно встановленим діагнозом ГЛЛ отримували одну в/м ін'єкцію лікарського засобу Онкаспар (2500 МО/мл² площі поверхні тіла) або нативну аспаргіназу *E. coli* (25 000 МО/мл² площі поверхні тіла), або *Erwinia* (25 000 МО/мл² площі поверхні тіла). Період напіввиведення лікарського засобу Онкаспар з плазми крові був статистично вірогідно довшим (5,7 днів) ніж період напіввиведення нативної аспаргінази *E. coli* (1,3 доби) та *Erwinia* (0,65 доби). Негайна клітинна загибель лейкемічних клітин *in vivo*, визначена флуоресцентним забарвленням родаміном, була однаковою після введення усіх трьох препаратів L-аспаргінази.

Пацієнти з ГЛЛ з кількома рецидивами отримували або Онкаспар, або нативну аспаргіназу *E. coli* в курсі індукційної терапії. Онкаспар вводили в/м в дозі 2500 МО/мл² площі поверхні тіла в день 1 та 15 фази індукції. Середній період напіввиведення лікарського засобу Онкаспар становив 8 діб у пацієнтів без реакції підвищеної чутливості (AUC 10,35 МО/мл/добу) та 2,7 доби у пацієнтів з реакцією підвищеної чутливості (AUC 3,52 МО/мл/добу).

Особливі категорії пацієнтів

Дизайн контрольованих досліджень не передбачав проведення оцінки фармакокінетичних властивостей лікарського засобу Онкаспар при введенні особливим категоріям пацієнтів. За результатами популяційної фармакокінетичної оцінки лікарського засобу Онкаспар, яка ґрунтувалась на даних досліджень AALL07P4 (в/в), DFCI 11-001 (в/в) та CCG-1962 (в/м), було встановлено, що кліренс (лінійний та насичуваний) зростає приблизно пропорційно площі поверхні тіла, а зростання об'єму розподілу було більш пропорційним до площі поверхні тіла. Статистично вірогідна різниця ФК характеристик при введенні чоловікам та жінкам за результатами цього аналізу ідентифікована не була.

Вплив ниркової та печінкової недостатності на ФК характеристики лікарського засобу Онкаспар не оцінювали. Оскільки пегаспаргаза є білком з високою молекулярною масою, вона не виводиться нирками, отже зміну фармакокінетичних характеристик при введенні лікарського засобу Онкаспар пацієнтам із нирковою недостатністю не очікують.

Оскільки протеолітичні ферменти, відповідальні за метаболічне перетворення лікарського засобу Онкаспар, представлені в усіх тканинах, точна роль печінки невідома; менше з тим, не очікують, що погіршення печінкових функцій становитиме клінічно значущу проблему при застосуванні лікарського засобу Онкаспар.

Дані щодо пацієнтів літнього віку відсутні.

5.3 Дані доклінічних досліджень з безпеки

Фармакокінетична/фармакодинамічна доклінічна порівняльність двох лікарських форм лікарського засобу Онкаспар, розчину для ін'єкцій/інфузій та порошку для приготування розчину, була продемонстрована на собаках при одноразовому та багаторазовому внутрішньовенному введенні дози (500 МО/кг). Нижчезазначені дослідження були проведені із використанням лікарської форми розчин для ін'єкцій/інфузій.

Гостра токсичність

Лише дуже високі дози пегаспаргази, при одноразовому інтраперитонеальному введенні мишам (25 000 – 100 000 МО/кг маси тіла) викликали загибель 14% усіх тварин, яким вводили засіб. При введенні таки ж доз спостерігали гепатотоксичність помірного ступеня.

тяжкості. Небажаними реакціями були зниження маси тіла, пілоерекція та зменшення активності. Зниження маси селезінки може бути ознакою імуносупресивного ефекту засобу.

І щури, і собаки добре переносили пегаспаргазу при одноразовому внутрішньовенному введенні в дозі до 500 МО/кг маси тіла.

Токсичність при багаторазовому введенні

У 4-тижневому дослідженні, при інтраперитонеальному введенні пегаспаргази щурам в дозі 400 МО/кг/добу, спостерігали зниження споживання їжі та маси тіла у порівнянні із показниками в контрольній групі.

У 3-місячному дослідженні, при інтраперитонеальному або внутрішньом'язовому введенні пегаспаргази мишам в дозі до 500 МО/кг, спостерігали незначні гепатоклітинні зміни тільки при інтраперитонеальному введенні найбільшої дози.

Тимчасове пригнічення збільшення маси тіла та тимчасове зниження загального вмісту лейкоцитів спостерігали у собак, яким вводили пегаспаргазу в дозі 1200 МО/кг, один раз на тиждень, протягом двох тижнів. У одного з чотирьох собак виявили збільшення активності глутамат-піруваттрансамінази у сироватці крові.

Імуногенність

Імуногенна відповідь не була виявлена в 12-тижневому дослідженні на мишах, яким пегаспаргазу вводили один раз на тиждень в дозі 10,5 МО/тварина, внутрішньом'язово або інтраперитонеально.

Репродуктивна токсичність

Дослідження репродуктивної токсичності пегаспаргази не проводили.

В дослідженнях ембріотоксичного впливу L-аспаргінази виявлені свідчення тератогенного впливу при введенні щурам з 6 по 15 день вагітності, рівень відсутності очевидного ефекту (NOEL) за тератогенним впливом становив 300 МО/кг, при внутрішньовенному введенні. Внутрішньовенне введення кроликам в дозі 50 або 100 МО/кг у 8 та 9 дні вагітності у життєздатних плодів викликали вроджені вади розвитку; значення NOEL виявлене не було. Множинні вади розвитку та ембріолетальні ефекти спостерігали при введенні доз лікарського засобу в терапевтичній дозі. Дослідження впливу на фертильність та пери- і постнатальний розвиток не проводили.

Канцерогенність, мутагенність, фертильність

Довготривалі дослідження канцерогенного впливу та дослідження впливу пегаспаргази на фертильність тварин не проводили.

Мутагенний вплив пегаспаргази в тесті Еймса із використанням штамів *Salmonella typhimurium* виявлений не був.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Натрію гідрофосфат, гептагідрат (дигідрат)
Натрію дигідрофосфат дигідрат
Натрію хлорид



ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Сахароза
Натрію гідроксид (для коригування pH)
Кислота хлористоводнева (для коригування pH)

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами за винятком вказаних у розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

3 роки.

Відновлений розчин

Хімічна та фізична стабільність готового розчину було продемонстровано при температурі нижче 25°C протягом 24 годин. З точки зору мікробіологічної чистоти, якщо метод відновлення не виключає ризик мікробіологічного забруднення, продукт слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за термін та умови зберігання відновленого розчину несе користувач.

Розведений розчин

Хімічна та фізична стабільність готового розчину було продемонстровано протягом 48 годин при зберіганні при температурі 2°C – 8°C. З точки зору мікробіологічної чистоти, продукт слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за термін та умови зберігання відновленого розчину несе користувач, і, як правило, термін зберігання не повинен перевищувати 24 години, при температурі зберігання 2°C – 8°C, за винятком випадків, коли відновлення/розведення було здійснено в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі застереження при зберіганні

Зберігати в холодильнику (2°C–8°C).

Не заморожувати.

Інформація щодо умов зберігання відновленого та розведеного розчинів лікарського засобу наведена в розділі 6.3.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Флакони із безбарвного скла типу I, з пробкою з хлорбутилу, закритий алюмінієвим ковпачком діаметром 20 мм з кришечкою «flip-off», який містить 3750 МО пегаспаргази.

Вміст в упаковці: 1.

6.6 Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу

Цей лікарський засіб може викликати подразнення при контакті. Отже, при поводженні з порошком для введення засобу необхідна особлива обережність. Слід уникати вдихання парів та контакту зі шкірою і слизовими оболонками, зокрема, очей, у випадку потрапляння лікарського засобу в очі, на шкіру або слизові оболонки, слід негайно змити великою кількістю води; змивати протягом, принаймні, 15 хвилин.

ПЕРЕКЛАД ВІРНИЙ

Онкаспар призначений для внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення після відновлення лікарського засобу. Перед введенням порошок слід відновити розведенням у 5,2 мл води для ін'єкцій (див. розділ 4.2).

Інструкції із поводження

1. Персонал повинен бути навчений щодо інструкцій з поводження та застосування лікарського засобу (жінок в період вагітності не слід допускати до роботи з цим лікарським засобом).
2. Слід використовувати асептичні методи.
3. Слід дотримуватись процедур з належного поводження із протипухлинними засобами.
4. При роботі із лікарським засобом Онкаспар рекомендовано користуватись одноразовими рукавичками та захисним одягом.
5. Усе приладдя для введення або очищування, включно з рукавичками, слід поміщати у мішки для сміття високого ризику, для спалювання при високій температурі.

Відновлення

1. У флакон необхідно додати 5,2 мл води для ін'єкцій, користуючись шприцом та голкою калібру 21.
2. Флакон слід обережно обертати аж до повного розчинення порошку.
3. Отриманий після відновлення розчин повинен бути прозорим, безбарвним та вільним від видимих оком сторонніх включень. Не слід використовувати відновлений розчин у випадку його помутніння або утворення осаду. Не струшувати.
4. Розчин слід використати протягом 24 годин після відновлення, зберігати при температурі нижче 25°C.

Введення

1. Лікарські засоби для парентерального введення слід оглядати на наявність часток перед введенням; вводити можна лише прозорий, безбарвний розчин, вільний від сторонніх включень.
2. Цей лікарський засіб слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Розчин слід вводити повільно.
У випадку внутрішньом'язової ін'єкції об'єм введення не повинен перевищувати 2 мл для дітей та підлітків і 3 мл для дорослих.
У випадку внутрішньовенного введення відновлений розчин слід розвести у 100 мл розчину натрію хлориду для ін'єкцій концентрацією 9 мг/мл (0,9%) або 5% розчину глюкози.
Розведений розчин можна вводити протягом 1 – 2 годин разом із вже розпочатою інфузією розчину натрію хлориду 9 мг/мл або 5% розчину глюкози. Не слід вводити інші лікарські засоби через одну внутрішньовенну систему під час введення лікарського засобу Онкаспар (див. розділ 4.2).
Після розведення розчин слід вводити негайно. Якщо негайне введення неможливе, розведений розчин слід зберігати при температурі 2°C – 8°C протягом до 48 годин (див. розділ 6.3).

Утилізація

Онкаспар призначений виключно для одноразового застосування. Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати із дотриманням вимог національного нормативного законодавства.



7. ВЛАСНИК МАРКЕТИНГОВОГО ДОЗВОЛУ

Ле Лаборатуар Серв'є (Les Laboratoires Servier)
50, рю Карно (50, rue Carnot)
92284 Сюрен седекс (92284 Suresnes cedex)
Франція (France)

8. НОМЕР (-И) МАРКЕТИНГОВОГО ДОЗВОЛУ

EU/1/15/1070/002

**9. ДАТА ПЕРШОГО ЗАТВЕРДЖЕННЯ / ПОНОВЛЕННЯ ДІЇ
МАРКЕТИНГОВОГО ДОЗВОЛУ**

Дата першого затвердження: 14 січня 2016

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація щодо цього лікарського засобу наявна на інтернет сайті
Європейської агенції з контролю лікарських засобів, адреса <http://www.ema.europa.eu>.



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 3,750 Units (U)** of pegaspargase*.

After reconstitution, 1 ml of solution contains 750 U pegaspargase (750 U/ml).

* The active substance is a covalent conjugate of *Escherichia coli*-derived L-asparaginase with monomethoxypolyethylene glycol

**One unit is defined as the quantity of enzyme required to liberate 1 μ mol ammonia per minute at pH 7.3 and 37°C

The potency of this medicinal product should not be compared to the one of another pegylated or non-pegylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection/infusion.

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Oncaspar is indicated as a component of antineoplastic combination therapy in acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric patients from birth to 18 years, and adult patients.

4.2 Posology and method of administration

Oncaspar should be prescribed and administered by physicians and/or health care personnel experienced in the use of antineoplastic products. It should only be given in a hospital setting where appropriate resuscitation equipment is available. Patients should be closely monitored and carefully observed for any adverse reactions throughout the administration period (see section 4.4).

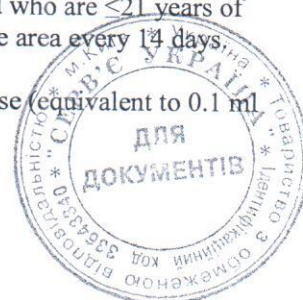
Posology

Oncaspar is usually administered as part of combination chemotherapy protocols with other antineoplastic agents (see also section 4.5).

Paediatric patients and adults ≤ 21 years

The recommended dose in patients with a body surface area (BSA) ≥ 0.6 m² and who are ≤ 21 years of age is 2,500 U of pegaspargase (equivalent to 3.3 ml Oncaspar)/m² body surface area every 14 days.

Children with a body surface area < 0.6 m² should receive 82.5 U of pegaspargase (equivalent to 0.1 ml Oncaspar)/kg body weight every 14 days.



Adults >21 years

Unless otherwise prescribed, the recommended posology in adults aged >21 years is 2,000 U of pegaspargase (equivalent to 2.67 ml Oncaspar)/m² body surface area every 14 days.

Treatment may be monitored based on the trough serum asparaginase activity measured before the next administration of pegaspargase. If asparaginase activity values fail to reach target levels, a switch to a different asparaginase preparation could be considered (see section 4.4).

Special populations

Renal impairment

As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally, and no dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment.

Elderly

There are limited data available for patients older than 65 years.

Method of administration

Oncaspar can be given by intramuscular (IM) injection or intravenous (IV) infusion.

For smaller volumes, the preferred route of administration is intramuscular. When Oncaspar is given by intramuscular injection the volume injected at one site should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults. If higher volume is given, the dose should be divided and given at several injection sites.

Intravenous infusion of Oncaspar is usually given over a period of 1 to 2 hours in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.

The diluted solution can be given together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar.

For instructions on reconstitution and dilution of this medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Severe hepatic impairment (bilirubin >3 times upper limit of normal [ULN]; transaminases >10 times ULN).

History of serious thrombosis with prior L-asparaginase therapy.

History of pancreatitis, including pancreatitis related to previous L-asparaginase therapy (see section 4.4).

History of serious haemorrhagic events with prior L-asparaginase therapy (see section 4.4).

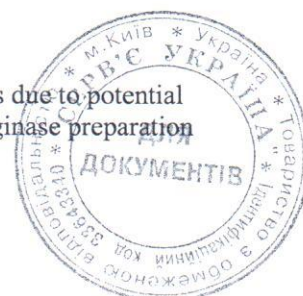
4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Asparaginase antibodies

Anti-asparaginase antibodies may be associated with low asparaginase activity levels due to potential neutralising activity of these antibodies. In such cases, a switch to a different asparaginase preparation should be considered.



Measurement of the asparaginase activity level in serum or plasma may be undertaken in order to rule out an accelerated reduction of asparaginase activity.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions to pegaspargase, including life-threatening anaphylaxis, can occur during therapy, including in patients with known hypersensitivity to *E. coli* derived asparaginase formulations. Other hypersensitivity reactions can include angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, blood pressure decreased, bronchospasm, dyspnoea, pruritus and rash (see sections 4.3 and 4.8).

As a routine precautionary measure the patient should be monitored for an hour after administration; resuscitation equipment and other appropriate means for the treatment of anaphylaxis should be available (epinephrine, oxygen, intravenous steroids, etc.). Oncaspar should be discontinued in patients with serious hypersensitivity reactions (see sections 4.3 and 4.8). Depending on the severity of the symptoms, administration of antihistamines, corticosteroids and vasopressors may be indicated as counter-measure.

Pancreatic effects

Pancreatitis, including haemorrhagic or necrotising pancreatitis with fatal outcomes, have been reported in patients receiving Oncaspar (see section 4.8).

Patients should be informed of the signs and symptoms of pancreatitis which, if left untreated, could become fatal.

If pancreatitis is suspected, Oncaspar should be discontinued; if pancreatitis is confirmed, Oncaspar should not be restarted.

Serum amylase and/or lipase levels should be monitored frequently to identify early signs of pancreatic inflammation. As impaired glucose tolerance may occur with concomitant use of Oncaspar with prednisone, blood glucose levels should be monitored.

Coagulopathy

Serious thrombotic events, including sagittal sinus thrombosis can occur in patients receiving pegaspargase (see section 4.8). Oncaspar should be discontinued in patients with serious thrombotic events.

Increased prothrombin time (PT), increased partial thromboplastin time (PTT), and hypofibrinogenemia can occur in patients receiving pegaspargase. Coagulation parameters should be monitored at baseline and periodically during and after treatment, particularly when other medicinal products with anticoagulant effects are used simultaneously, such as acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory medicinal products (see section 4.5), or when concomitant chemotherapy regimen including methotrexate, daunorubicin, corticosteroids is administered. When there is a marked decrease in fibrinogen or antithrombin III (ATIII) deficiency, consider appropriate replacement therapy.

Hepatic effects

Combination therapy with Oncaspar and other hepatotoxic products can result in severe hepatic toxicity.

Caution is required when Oncaspar is given in combination with hepatotoxic products, especially if there is pre-existing hepatic impairment. Patients should be monitored for changes in liver function parameters.

There may be an increased risk of hepatotoxicity in Philadelphia chromosome positive patients, for whom treatment with tyrosine kinase inhibitors (e.g., imatinib) is combined with L-asparaginase



therapy. This should be taken into account when considering the use of Oncaspar in these patient populations.

Due to the risk of hyperbilirubinaemia, it is recommended to monitor bilirubin levels at baseline and prior to each dose.

Central nervous system effects

Combination therapy with Oncaspar can result in central nervous system toxicity. Cases of encephalopathy (including reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) have been reported (see section 4.8).

Oncaspar may cause central nervous system signs and symptoms manifesting as somnolence, confusion, convulsions. Patients should be closely monitored for such symptoms, especially if Oncaspar is used in association with neurotoxic products (such as vincristine and methotrexate; see section 4.5),

Myelosuppression

Pegaspargase may cause myelosuppression, either directly or indirectly (by altering myelosuppressive effects of other agents such as methotrexate or 6-mercaptopurine). Therefore, use of Oncaspar could increase the risk of infections.

The decrease in the number of circulating lymphoblasts is often quite marked, and normal or too low leukocyte counts are often seen in the first days after the start of therapy. This can be associated with a marked rise in the serum uric acid level. Uric acid nephropathy may develop. To monitor the therapeutic effect, the peripheral blood count and the patient's bone marrow should be monitored closely.

Hyperammonaemia

Asparaginase facilitates the rapid conversion of asparagine and glutamine to aspartic acid and glutamic acid, with ammonia as the shared by-product of both reactions (see section 5.1). Intravenous administration of asparaginase may therefore cause serum levels of ammonia to rise sharply following administration.

The symptoms of hyperammonaemia are often transient in nature and can include: nausea, vomiting, headache, dizziness and rash. In severe cases, encephalopathy can develop with or without hepatic impairment, especially in older adults, which can be life-threatening or fatal. If symptoms of hyperammonaemia exist, ammonia levels should be monitored closely.

Contraception

Effective non-oral method of contraception must be used during Oncaspar treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between the oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out, the use of oral contraception is not considered an acceptable method of contraception (see sections 4.5 and 4.6).

Sodium content

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e., essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The decrease in serum proteins caused by pegaspargase can increase the toxicity of other medicinal products that are protein bound.

In addition, by inhibiting protein synthesis and cell division, pegaspargase can disturb the mechanism of action of other substances which require cell division for their effect, e.g., methotrexate.



Methotrexate and cytarabine can interact differently with Oncaspar: their prior administration can increase the action of pegaspargase synergistically. If these substances are given subsequently, the effect of pegaspargase can be weakened antagonistically.

Pegaspargase can interfere with metabolism and clearance of other medicinal products, based on its effects on protein synthesis and hepatic function, as well as from its combined use with other chemotherapy products known to interact with CYP enzymes.

The use of Oncaspar can lead to fluctuation in coagulation factors. This can promote the tendency to bleeding and/or thrombosis. Caution is therefore needed when anticoagulants such as coumarin, heparin, dipyridamole, acetylsalicylic acid or non-steroidal anti-inflammatory medicinal products are given concomitantly, or when concomitant chemotherapy regimen including methotrexate, daunorubicin, corticosteroids is administered.

When glucocorticoids (e.g., prednisone) and pegaspargase are given at the same time, alterations in coagulation parameters (e.g., fall in fibrinogen and antithrombin III deficiency, ATIII) can be more pronounced.

Immediately preceding or simultaneous treatment with vincristine can increase the toxicity of pegaspargase. Administration of Oncaspar before vincristine may increase the neurotoxicity of vincristine. Therefore, vincristine should be given at least 12 hours prior to administration of Oncaspar in order to minimise toxicity.

An indirect interaction cannot be ruled out between pegaspargase and oral contraceptives due to pegaspargase hepatotoxicity that may impair the hepatic clearance of oral contraceptives. Therefore, the concomitant use of Oncaspar with oral contraceptives is not recommended. Another method than oral contraception should be used in women of childbearing potential (see sections 4.4 and 4.6).

Simultaneous vaccination with live vaccines may increase the risk of severe infections attributable to the immunosuppressive activity of pegaspargase, the presence of the underlying disease and combination chemotherapy (see section 4.4). Vaccination with live vaccines should therefore be given no earlier than 3 months after termination of the entire antileukaemic treatment.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Men and women should use effective contraception during treatment and for at least 6 months after Oncaspar discontinuation. Since an indirect interaction between oral contraceptives and pegaspargase cannot be ruled out, oral contraceptives are not considered sufficiently safe in such clinical situation. A method other than oral contraception should be used in women of childbearing potential (see sections 4.4 and 4.5).

Pregnancy

There are limited data on the use of L-asparaginase and no data on the use of Oncaspar in pregnant women. No reproduction studies in animals with pegaspargase were performed but studies in animals with L-asparaginase have shown teratogenicity (see section 5.3). Therefore and due to its pharmacological properties, Oncaspar should not be used during pregnancy unless the clinical conditions of the woman require treatment with pegaspargase.

Breast-feeding

It is not known whether pegaspargase is excreted into breast milk. Based on its pharmacological properties, any risk to the breast-fed newborns/infants cannot be excluded. As a precautionary measure, breast-feeding should be discontinued during treatment with Oncaspar and should not be restarted until after discontinuation of Oncaspar.

Fertility

No studies investigating the effect of pegaspargase on fertility have been performed.



4.7 Effects on ability to drive and use machines

Oncaspar has major influence on the ability to drive and use machines. The following adverse reactions have been reported in patients treated with Oncaspar along with other chemotherapy medicinal products: somnolence, confusion, dizziness, syncope, seizure.

Patients should be advised not to drive or operate machines while receiving Oncaspar if they experience these or other adverse reactions which can impair their ability to drive or operate machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The adverse reactions described in this section are derived from clinical trial data and post-marketing experience of Oncaspar in ALL patients. The safety profile is based on randomised, controlled, prospective, open label multicentre studies using Oncaspar at a dose of 2500 U/m² administered intravenously as a comparative treatment (studies DFCI 11-001 and AALL07P4). In addition, Oncaspar studies using the intramuscular route of administration (studies CCG-1962 and CCG-1991) were also considered to determine the safety profile (see section 5.1).

The most common adverse reactions with Oncaspar (observed in at least 2 studies with a frequency of >10%) included: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, activated partial thromboplastin time prolonged, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia, and febrile neutropenia.

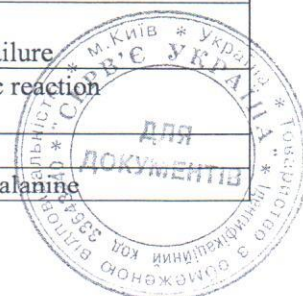
The most common, severe adverse reactions with Oncaspar (graded 3 or 4) observed in studies DFCI 11-001 and AALL07P4 with a frequency of >5% included: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, febrile neutropenia, hyperglycaemia, lipase increased, and pancreatitis.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions and their frequencies are reported in Table 1. Frequencies are defined by the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions reported with Oncaspar therapy

MedDRA standard system organ class	Adverse reaction
Blood and lymphatic system disorders	Very common: Febrile neutropenia Common: Anaemia, coagulopathy Not known: Bone marrow failure
Gastrointestinal disorders	Very common: Pancreatitis, diarrhoea, abdominal pain, nausea Common: Vomiting, stomatitis, ascites Rare: Pancreatitis necrotising, pancreatitis haemorrhagic Not known: Pancreatic pseudocyst, parotitis*
General disorders and administration site conditions	Not known: Pyrexia
Hepatobiliary disorders	Common: Hepatotoxicity, fatty liver Rare: Hepatic necrosis, jaundice, cholestasis, hepatic failure
Immune system disorders	Very common: Hypersensitivity, urticaria, anaphylactic reaction Not known: Anaphylactic shock.
Infections and infestations	Common: Infections, sepsis
Investigations	Very common: Weight decreased, hypoalbuminaemia, alanine



	aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hypertriglyceridaemia, blood fibrinogen decreased, lipase increased, amylase increased, activated partial thromboplastin time prolonged, blood bilirubin increased Common: Prothrombin time prolonged, international normalised ratio increased, hypokalaemia, blood cholesterol increased, hypofibrinogenaemia, gamma-glutamyl transferase increased Not known: Blood urea increased, anti-pegaspargase antibodies, neutrophil count decreased, platelet count decreased, hyperammonaemia
Metabolism and nutrition disorders	Very common: Decreased appetite, hyperglycaemia Common: Hyperlipidaemia, hypercholesterolaemia Not known: Diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common: Pain in extremities
Nervous system disorders	Common: Seizure, peripheral motor neuropathy, syncope Rare: Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome Not known: Somnolence, tremor*
Psychiatric disorders	Not known: Confusional state
Renal and urinary disorders	Not known: Renal failure acute*
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common: Hypoxia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common: Rash Not known: Toxic epidermal necrolysis*
Vascular disorders	Very common: Embolism** Common: Thrombosis*** Not known: Cerebrovascular accident, haemorrhage, superior sagittal sinus thrombosis

*Adverse reactions observed with other asparaginases in the class

**Cases of pulmonary embolism, venous thrombosis, venous thrombosis limb, and thrombophlebitis superficial were observed in DFCI 11-001

***Legend: CNS thrombosis

Description of selected adverse reactions

The following adverse reactions have been observed in association with asparaginase therapy. Although they have not been specifically associated with the use of pegaspargase, they may occur with the use of Oncaspar:

Blood and lymphatic system disorders

Oncaspar can cause mild to moderate myelosuppression, and all three blood cell lines can be affected. About half of all serious haemorrhages and thromboses affect cerebral vessels and can lead to e.g., stroke, seizure, headache or loss of consciousness.

Nervous system disorders

Oncaspar may cause central nervous system dysfunctions manifesting as convulsions, and less frequently confusional state and somnolence (mildly impaired consciousness).

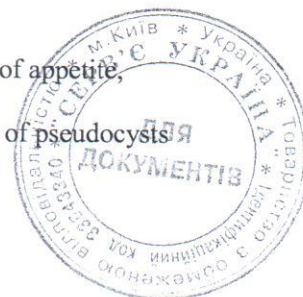
In rare cases, a reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) may occur.

In very rare cases, mild tremor in the fingers has been described.

Gastrointestinal disorders

About half of patients develop mild to moderate gastrointestinal reactions such as loss of appetite, nausea, vomiting, abdominal cramps, diarrhoea and weight loss.

Acute pancreatitis can occur commonly. There have been isolated reports of formation of pseudocysts (up to four months after the last treatment).



Haemorrhagic or necrotising pancreatitis occurs rarely. One case of pancreatitis with simultaneous acute parotitis has been described with L-asparaginase treatment. In single cases, haemorrhagic or necrotising pancreatitis with fatal outcome has been reported.

Serum amylase can rise during and also after the conclusion of Oncaspar therapy.

Renal and urinary disorders

Acute renal failure may develop in rare cases during treatment with L-asparaginase-containing regimens.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Allergic reactions can manifest in the skin. One case of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) has been described in association with L-asparaginase.

Endocrine disorders

Alterations in endocrine pancreatic function are observed commonly and are expressed mainly in the form of abnormal glucose metabolism. Both diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycaemia have been described, which generally respond to administration of insulin.

Metabolism and nutrition disorders

An alteration in serum lipid levels was observed and changes in serum lipid values, in most cases without clinical symptoms, are very common.

A rise in serum urea occurs regularly, is dose-independent and nearly always a sign of pre-renal metabolic imbalance.

General disorders and administration side conditions

Pyrexia can occur after the injection, which usually subsides spontaneously.

Immune system disorders

Specific antibodies to pegaspargase have been detected; uncommonly they were associated with hypersensitivity reactions. Neutralising antibodies reducing clinical efficacy were also recorded.

Hypersensitivity reactions to Oncaspar, including life-threatening anaphylaxis, angioedema, lip swelling, eye swelling, erythema, blood pressure decreased, bronchospasm, dyspnoea, pruritus and rash, can occur during therapy (see sections 4.3 and 4.4).

Hepatobiliary disorders

Alteration of liver parameters is common. A dose-independent rise in serum transaminases, and serum bilirubin is commonly observed.

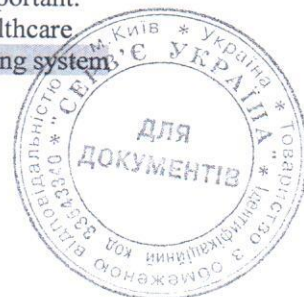
Fatty liver can be observed very frequently. There have been rare reports of cholestasis, icterus, hepatic cell necrosis and hepatic failure with fatal outcome.

Impaired protein synthesis can lead to a decline in the serum proteins. There is a dose-independent decrease in serum albumin in the majority of patients during the treatment.

The type of adverse reactions of Oncaspar is similar with that of native non-pegylated L-asparaginase (e.g., native *E. coli* asparaginase).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system, listed in Appendix V



4.9 Overdose

Cases of accidental overdose have been reported with Oncaspar. Following overdose, increased liver enzymes, rash and hyperbilirubinaemia have been observed. There is no specific pharmacological treatment for the overdose. In case of overdose, patients must be carefully monitored for signs and symptoms of adverse reactions, and appropriately managed with symptomatic and supportive treatment.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic and immunomodulating agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX24

Mechanism of action

The mechanism of action of L-asparaginase is the enzymatic cleavage of the amino acid L-asparagine into aspartic acid and ammonia. Depletion of L-asparagine in blood results in inhibition of protein-synthesis, DNA-synthesis and RNA-synthesis, especially in leukaemic blasts which are not able to synthesise L-asparagine, thus undergoing apoptosis.

Normal cells, in contrast, are capable of synthesising L-asparagine and are less affected by its rapid depletion during treatment with the enzyme L-asparaginase. The PEGylation does not change the enzymatic properties of L-asparaginase, but it influences the pharmacokinetics and immunogenicity of the enzyme.

Pharmacodynamic effects

Anti-leukaemic effect of L-asparaginase is related to a sustained L-asparagine depletion in blood and cerebrospinal fluid (CSF). The pharmacodynamic (PD) effect of Oncaspar was assessed after IM (Study CCG-1962) and IV administration (AALL07P4).

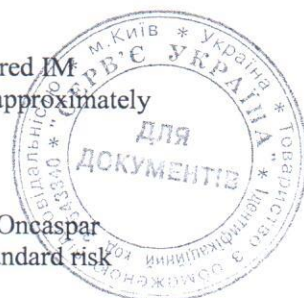
In Study CCG-1962, PD effect of Oncaspar was assessed through serial measurements of asparagine in serum (n=57) and CSF (n=50) of newly diagnosed paediatric patients with standard-risk ALL who received three intramuscular doses of Oncaspar (2,500 Units/m² BSA), one each during induction and two during delayed intensification treatment phases. A reduction in serum asparagine concentration was evident by the 4th day after the first Induction dose and reached an apparent nadir by the 10th day after the dose. Serum asparagine concentrations of approximately 1 µM persisted for approximately 3 weeks. Asparagine concentration fell to <3 µM when asparaginase activity was >0.1 U/mL. CSF asparagine of 2.3 µM pre-treatment fell to 1.1 µM on Day 7 and 0.6 µM on Day 28 of Induction (see Clinical efficacy and safety).

In Study AALL07P4, the PD effect of Oncaspar was assessed in 47 evaluable subjects with high risk B-precursor ALL who received IV doses of Oncaspar 2,500 U/m² BSA during the Induction and Consolidation phases. Plasma L-asparagine concentrations were depleted to below the assay limit of quantification within 24 hours following the Induction and first Consolidation dose of Oncaspar and depletion was sustained for approximately two weeks. CSF asparagine concentrations were reduced by the 4th day following the Induction dose, and remained largely undetectable by the 18th day after dosing.

Based on results from these two studies, a 2,500 U/m² BSA dose of Oncaspar administered IM (CCG-1962) and IV (AALL07P4) provides maintenance of L-asparagine depletion for approximately two weeks following dosing.

Clinical efficacy and safety

Oncaspar efficacy and safety were evaluated on the basis of three clinical studies using Oncaspar solution for injection/infusion in the first line treatment of ALL: Study CCG-1962 in standard risk



ALL patients; Study AALL07P4 in high risk ALL patients; Study DFCI 11-001 enrolled both standard and high-risk ALL patients.

Oncaspar efficacy in ALL in patients with relapse/refractory disease and a history of prior clinical allergic reaction to native *E. coli* L-asparaginase was based on a pool of 94 patients from six open-label studies [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 and ASP-001C/003C].

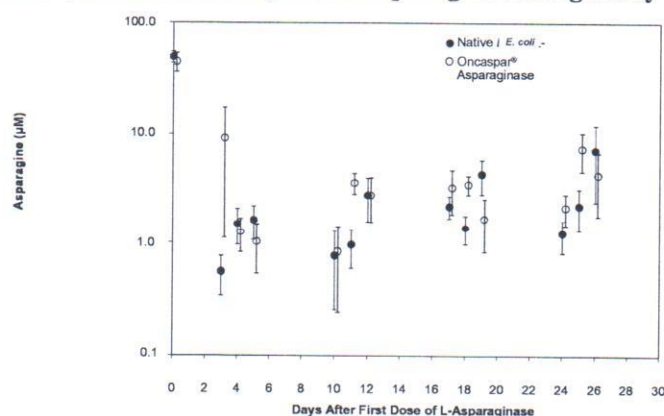
First-Line (ALL patients non-hypersensitive to native *E. coli* L-asparaginase)

The safety and efficacy of Oncaspar was evaluated in an open-label, multicentre, randomised, active-controlled study (StudyCCG-1962). In this study, 118 paediatric patients aged 1 to 9 years with previously untreated standard-risk ALL were randomised 1:1 to Oncaspar or native *E. coli* L-asparaginase as part of combination therapy. Oncaspar was administered intramuscularly at a dose of 2,500 Units/m² BSA on Day 3 of the 4-week Induction phase and on Day 3 of each of two 8-week Delayed Intensification (DI) phases. Native *E. coli* L-asparaginase was administered intramuscularly at a dose of 6,000 Units/m² BSA three times weekly for a total of 9 doses during induction and for a total of 6 doses during each delayed intensification phase.

The primary determination of efficacy was based on demonstration of similar asparagine depletion (magnitude and duration) in the Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms. The protocol-specified goal was achievement of asparagine depletion to a serum concentration of $\leq 1 \mu\text{M}$. The proportion of patients with this level of depletion was similar between the 2 study arms during all 3 phases of treatment at the protocol-specified time points.

In all phases of treatment, serum asparagine concentrations decreased within 4 days of the first dose of asparaginase in the treatment phase and remained low for approximately 3 weeks for both Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms. Serum asparagine concentrations during the induction phase are shown in Figure 1. The patterns of serum asparagine depletion in the 2 delayed intensification phases are similar to the pattern of serum asparagine depletion in the induction phase.

Figure 1: Mean ($\pm$ standard error) serum asparagine during Study CCG-1962 induction phase



Note: Oncaspar (2,500 Units/m² BSA intramuscular) was administered on Day 3 of the 4-week induction phase. Native *E. coli* L-asparaginase (6,000 Units/m² BSA intramuscular) was administered 3 times weekly for 9 doses during induction.

CSF asparagine concentrations were determined in 50 patients during the induction phase. CSF asparagine decreased from a mean pre-treatment concentration of 3.1 μM to 1.7 μM on Day 4 $\pm$ 1 and 1.5 μM at 25 $\pm$ 1 days after administration of Oncaspar. These findings were similar to those observed in the native *E. coli* L-asparaginase treatment arm.

Event-Free Survival (EFS) for the Oncaspar and native *E. coli* L-asparaginase arms are summarised in Table 2, Study CCG-1962 was not designed to evaluate differences in EFS rates.

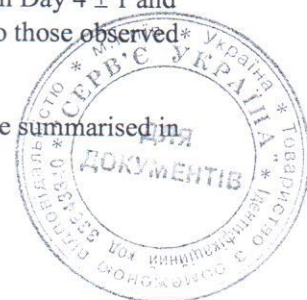


Table 2: Event-free survival rate at 3, 5 and 7 years (Study CCG-1962)

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

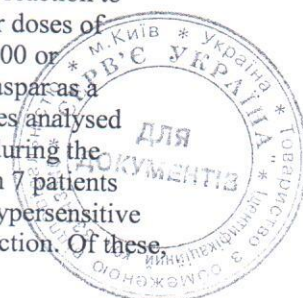
In Study CCG-1962, the most common adverse reactions were infections, including two life-threatening infections (1 patient in each arm). In general, incidence and type of adverse reactions Grade 3 and 4 were similar between the two treatment groups. Two patients in the Oncaspar arm had allergic reactions during Delayed Intensification (DI) DI #1 (Grade 1 allergic reaction and Grade 3 hives).

A pilot study was conducted for newly diagnosed patients from 1 to <31 years of age with high risk B-precursor ALL (Study AALL07P4). This was an open label, controlled, randomised study comparing an investigational pegylated asparaginase product to Oncaspar as a component of multi-agent chemotherapy in the first line treatment of ALL. White blood cell (WBC) criteria were: a) Age 1-10 years: WBC $\geq 50,000/\mu\text{L}$; b) Age 10-30 years: Any WBC; c) Prior steroid therapy: Any WBC. Patients were not allowed prior cytotoxic chemotherapy with the exception of steroids and intrathecal cytarabine. A total of 166 patients were enrolled in this study; 54 patients were randomised to treatment with 2,500 U/m² BSA Oncaspar and 111 patients were randomised to the investigational pegylated asparaginase product. Oncaspar was administered intravenously at the dose of 2,500 Units/m² BSA during Induction, Consolidation, Delayed Intensification, and Interim Maintenance phases in patients with high-risk ALL receiving augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy. The percentage of patients in the Oncaspar treatment arm with evaluable minimal residual disease (MRD) negative status (<0.1% leukaemia cells in bone marrow) at Day 29 of Induction was 80% (40/50). At 4-years, the EFS and overall survival (OS) for the Oncaspar treatment arm were 81.8% [95% CI 62.9-91.7%] and 90.4% [95% CI 78.5-95.9%], respectively. Overall, in the group receiving Oncaspar, the rate of all grade hypersensitivity was 5.8%, anaphylactic reactions was 19.2%, and pancreatitis 7.7%. Grade 3 or higher febrile neutropenia was 15.4%.

Study DFCI 11-001, conducted by the Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), is an ongoing, active-controlled, randomised multicentre study of an intravenous investigational pegylated asparaginase product *versus* Oncaspar, in children and adolescents aged 1 to <22 years with newly diagnosed ALL treated with a DFCI ALL consortium therapeutic backbone. A total of 239 patients were randomised, 237 of whom were treated with study drug (146 male and 91 female), of these, 119 patients (115 with a diagnosis of ALL) were treated with Oncaspar 2500 U/m². Treatment was administered during Induction (Day 7), and then every 2 weeks for a total of 30 weeks post-Induction therapy. Randomisation of patients was stratified based on risk group (standard/high/very high risk), including both B- and T-cell ALL. The percentage of patients in the Oncaspar arm with evaluable Low End-Induction MRD (<0.001 detectable disease) at Day 32 was 87.9% (80/91). The One-year EFS was 98.0 [95%CI 92.3, 99.5]; the One-year OS was 100 [95% CI 100, 100] in this study.

ALL patients hypersensitive to native *E. coli* L-asparaginase

Six open-label studies evaluated Oncaspar in relapse/refractory haematological diseases. In these studies a total of 94 patients with ALL diagnosis with a history of prior clinical allergic reaction to native *E. coli* L-asparaginase were exposed to Oncaspar. One patient received Oncaspar doses of 250 and 500 Units/m² BSA intravenously. The remaining patients were treated with 2,000 or 2,500 U/m² BSA administered intramuscularly or intravenously. Patients received Oncaspar as a single agent or in combination with multi-agent chemotherapy. Overall, from five studies analysed based on 65 ALL patients exposed to Oncaspar using the highest therapeutic response during the entire study, complete remission was observed in 30 patients (46%), partial remission in 7 patients (11%) and haematological improvement in 1 patient (2%). In the other study, with 29 hypersensitive ALL patients exposed to Oncaspar, 11 patients were evaluated for response during induction. Of these,



3 patients (27%) achieved complete remission, 1 patient (9%) had partial remission, 1 patient (9%) had haematologic improvement and 2 patients (18%) had therapeutic efficacy. Therapeutic efficacy was defined as a clinical improvement which did not meet the criteria for other beneficial outcomes. During the maintenance phase, 19 patients were evaluated, with 17 patients (89%) achieving complete remission, and 1 patient (5%) with therapeutic efficacy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Oncaspar pharmacokinetic properties were based on asparaginase activity measured by an enzymatic assay after IM (CCG-1962) and IV (AALL07P4, DFCI 11-001) administration.

In Study CCG-1962, mean asparaginase activity reached peak value of 1 U/mL on Day 5 after the injection. The mean half-life after absorption from the injection site was 1.7 days and the elimination half-life was 5.5 days. The volume of distribution at steady-state and clearance were estimated at 1.86 L/m² and 0.169 L/m² per day, respectively.

In Study AALL07P4, PK parameters after a single 2,500 U/m² IV dose during Induction were calculated by noncompartmental PK analysis from sequential plasma samples and are depicted in Table 3 (see section 5.1). The C_{max} and AUC of Oncaspar trended lower in males, subjects with larger BMI, and subjects >10 years. During Induction, following a single IV dose of Oncaspar 2,500 U/m², asparaginase activity ≥0.1 U/mL was sustained for up to 18 days post-dose in 95.3% of subjects.

Table 3: Pharmacokinetic Parameters After a Single IV Dose of Oncaspar 2,500 U/m² BSA During Induction (N=47; Study AALL07P4)

PK Parameters	Arithmetic Mean (SD)
C _{max} (mU/mL)*	1638 (459.1)
T _{max} (hr)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]
AUC _{0-t} (mU·day/mL)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mU·day/mL) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (day) [†]	5.33 (2.33)
CL (L/day) [‡]	0.2152 (0.1214)
V _{ss} (L) [‡]	1.95 (1.13)

* N=47 evaluable subjects.

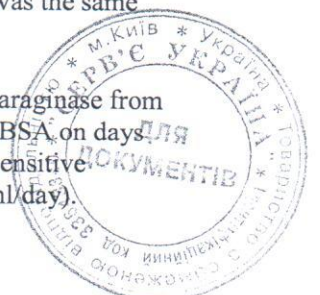
[†] Median (10th, 90th percentiles).

[‡] N= 46 evaluable subjects.

In Study DFCI 11-001, assessments of asparaginase activity were performed following a single IV dose of Oncaspar 2,500 U/m² BSA during Induction, and every two weeks during post-Induction (see section 5.1). During Induction, plasma asparaginase activity ≥0.1 U/mL was sustained in 93.5% of subjects 18 days after administration. During the post-Induction phase, a nadir (trough) asparaginase activity above 0.4 U/mL was sustained in 100% of subjects from Week 7 up until Week 25. These results indicate that, when Oncaspar 2,500 U/m² BSA is administered as single and repeated doses every two weeks, clinically relevant asparaginase activity is sustained over the entire dosing interval (i.e., two weeks).

Patients with newly diagnosed ALL received a single IM injection of Oncaspar (2,500 U/m² BSA) or native asparaginase from *E. coli* (25,000 U/m² BSA) or from *Erwinia* (25,000 U/m² BSA). The plasma elimination half-life of Oncaspar was statistically significantly longer (5.7 days) than the plasma elimination half-lives of the native asparaginases from *E. coli* (1.3 days) and *Erwinia* (0.65 days). The immediate cell death of leukaemic cells *in vivo*, measured by rhodamine fluorescence, was the same for all three L-asparaginase preparations.

ALL patients with several relapses were treated either with Oncaspar or with native asparaginase from *E. coli* as part of an induction therapy. Oncaspar was given IM in a dose of 2,500 U/m² BSA on days 1 and 15 of induction. The mean plasma half-life of Oncaspar was 8 days in non-hypersensitive patients (AUC 10.35 U/ml/day), and 2.7 days in hypersensitive patients (AUC 3.52 U/ml/day).



Specific populations

The controlled studies were not designed to formally evaluate the pharmacokinetics of Oncaspar in specific populations. A population pharmacokinetic evaluation of Oncaspar based on data obtained from Studies AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV), and CCG-1962 (IM) identified that clearance (linear and saturable) increased approximately proportional to BSA and volume of distribution increased slightly more proportional to BSA. No statistically significant differences in PK characteristics between male and female subjects were identified in this analysis.

The impact of renal and hepatic impairment on the PK of Oncaspar has not been evaluated. As pegaspargase is a protein with a high molecular weight, it is not excreted renally, and no change of pharmacokinetic of Oncaspar in patients with renal impairment is foreseen.

Since the proteolytic enzymes responsible for Oncaspar metabolism are ubiquitously distributed in tissues the exact role of the liver is unknown: however any decrease in liver function is not expected to present clinical relevant problems in the use of Oncaspar.

There are no data available for elderly patients.

5.3 Preclinical safety data

Pharmacokinetic/pharmacodynamic nonclinical comparability between the two pharmaceutical forms of Oncaspar, solution for injection/infusion, and powder for solution, was demonstrated in dogs after single and repeated doses (500 U/kg), by the intravenous route. The below mentioned studies were performed on the solution for injection/infusion formulation.

Acute toxicity

Only very high doses of pegaspargase given to mice intraperitoneally as a single dose (25,000 – 100,000 U/kg body weight) caused the death of 14% of all treated mice. Mild hepatotoxicity was observed with the same dosages. Adverse reactions were loss of body weight, piloerection and reduced activity. Reduced splenic weight might be a sign of potential immunosuppressant effect of the treatment.

Pegaspargase was well tolerated both in rats and dogs when administered intravenously in single dose up to 500 U/kg body weight.

Repeated dose toxicity

A 4-week study in rats treated with a dose of pegaspargase of 400 U/kg/day intraperitoneal resulted in a fall in food intake and body weight compared to the control group.

A 3-month study in mice with pegaspargase at doses up to 500 U/kg intraperitoneal or intramuscular resulted in slight hepatocellular changes only at the highest intraperitoneal dose.

A temporary suppression in body weight gains and a temporary reduction in total leukocyte counts were observed in dogs which were treated with pegaspargase 1200 U/kg weekly for 2 weeks. Increased serum glutamic pyruvic transaminase activity also occurred in one out of four dogs.

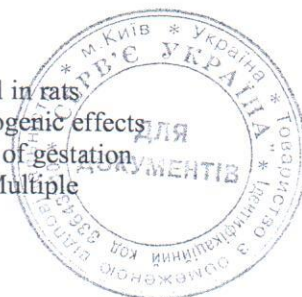
Immunogenicity

No immunogenic response was detected in a 12-week study in mice in which pegaspargase was administered weekly at the dose of 10.5 U/mouse intramuscular or intraperitoneally.

Reproductive toxicity

No studies of reproductive toxicity were conducted with pegaspargase.

Embryotoxicity studies with L-asparaginase have given evidence of teratogenic potential in rats treated from day 6 to 15 of gestation with a No Observed Effect Level (NOEL) for teratogenic effects at 300 U/kg intravenous. In rabbits doses of 50 or 100 U/kg intravenous on days 8 and 9 of gestation induced viable fetuses with congenital malformations: no NOEL has been determined. Multiple



malformations and embryo-lethal effects were observed with doses in the therapeutic range. Investigations of the effect on fertility and peri- and postnatal development were not conducted.

Carcinogenicity, mutagenicity, fertility

Long-term investigations of carcinogenicity or studies of the effect on fertility in animals were not conducted with pegaspargase.

Pegaspargase was not mutagenic in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strains.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium phosphate heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Sucrose
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

Reconstituted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours below 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

Diluted solution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 48 hours at 2°C-8°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C-8°C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C-8°C).
Do not freeze.

For storage conditions of the reconstituted and diluted medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Type I flint glass vial with chlorobutyl elastomer stopper, capped with a 20 mm aluminium flip-off seal, containing 3,750 U pegaspargase.

Pack size of 1.



6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product can cause irritation on contact. The powder must therefore be handled and administered with particular caution. Inhalation of the vapour and contact with the skin and mucous membranes, especially the eyes, must be avoided; if the medicinal product comes in contact with eyes, skin or mucous membranes, rinse immediately with plenty of water for at least 15 minutes.

Oncaspar is to be administered intravenously or intramuscularly after reconstitution of the product. The powder must be reconstituted with 5.2 ml water for injections prior to administration (see section 4.2).

Instructions for handling

1. Staff should be trained in how to handle and transfer the medicinal product (pregnant staff should be excluded from working with this medicinal product).
2. Aseptic technique must be used.
3. Procedures for proper handling of antineoplastic agents should be observed.
4. The use of disposable gloves and protective garments is recommended when handling Oncaspar.
5. All items for administration or cleaning, including gloves, should be placed in high-risk waste disposal bags for high-temperature incineration.

Reconstitution

1. 5.2 ml water for injections are injected into the vial using a syringe and 21 gauge needle.
2. The vial should be gently swirled until the powder is reconstituted.
3. After reconstitution, the solution should be clear, colourless and free from visible foreign particles. Do not use if the reconstituted solution is cloudy or if a precipitate has formed. Do not shake.
4. The solution should be used within 24 hours after reconstitution, when stored below 25°C.

Administration

1. Parenteral medicinal products should be inspected for particulate matter prior to administration, only a clear, colourless solution free from visible foreign particles should be used.
2. The medicinal product should be administered intravenously or intramuscularly. The solution should be administered slowly.

For intramuscular injection, the volume should not exceed 2 ml in children and adolescents and 3 ml in adults.

For intravenous administration, the reconstituted solution should be diluted in 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or 5% glucose solution.

The diluted solution can be given over 1 to 2 hours together with an already-running infusion of either sodium chloride 9 mg/ml or 5% glucose. Do not infuse other medicinal products through the same intravenous line during administration of Oncaspar (see section 4.2).

After dilution, the solution should be used immediately. If immediate use is not possible, the diluted solution can be stored at 2°C-8°C for up to 48 hours (see section 6.3).

Disposal

Oncaspar is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France



8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1070/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 January 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

