

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Oncaspar 750 E/ml pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 3.750 enheder (E)** pegaspargase*.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 750 E pegaspargase (750 E/ml).

* Det aktive stof er et kovalent konjugat af L-asparaginase med monomethoxypolyethylenglycol, der stammer fra *Eschericia coli*

** En enhed defineres som den mængde af enzym, der kræves for at frigive 1 µmol ammonium pr. minut ved pH 7,3 og 37 °C

Styrken af dette lægemiddel må ikke sammenlignes med styrken af et andet protein, pegyleret eller ikke pegyleret, i samme terapeutiske klasse. Yderligere information fremgår af pkt. 5.1.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Oncaspar er indiceret som en komponent af antineoplastisk kombinationsbehandling til behandling af akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) hos pædiatriske patienter fra fødslen til 18 år og voksne.

4.2 Dosering og administration

Oncaspar skal ordineres og administreres af sundhedspersoner som har erfaring med behandling med antineoplastiske produkter. Det må kun gives i hospitalsregi, hvor der er adgang til relevant genoplivningsudstyr. Patienter skal monitoreres nøje for eventuelle bivirkninger i hele administrationsperioden (se pkt. 4.4).

Dosering

Oncaspar administreres sædvanligvis som en del af kemoterapiprotokollerne i kombination med andre antineoplastiske midler (se også pkt. 4.5).

Anbefalet præmedicinering

Præmedicinér patienterne med paracetamol, en H1-receptorblokker (f.eks. diphenhydramin) og en H2-receptorblokker (f.eks. famotidin) 30-60 minutter før Oncaspar administreres for at mindske risikoen for og sværhedsgraden af både infusions- og overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

Pædiatriske patienter og voksne ≤ 21 år

Den anbefalede dosis hos patienter med et legemsoverfladeareal (BSA) $\geq 0,6 \text{ m}^2$, og som er i alderen ≤ 21 år, er 2.500 E pegaspargase (svarende til 3,3 ml Oncaspar) pr. m^2 legemsoverfladeareal hver 14. dag.

Børn med et legemsoverfladeareal $< 0,6 \text{ m}^2$ skal have 82,5 E pegaspargase (svarende til 0,1 ml Oncaspar) pr. kg legemsoverflade hver 14 dag.

Voksne > 21 år

Medmindre andet er ordineret, er den anbefalede dosering hos voksne i alderen > 21 år 2.000 E pegaspargase (svarende til 2,67 ml Oncaspar) pr. m² legemsoverfladeareal hver 14. dag.

Behandlingen kan monitoreres ud fra den laveste målte asparaginaseaktivitet i serum før den næste administration af pegaspargase. Hvis værdierne for asparaginaseaktiviteten ikke når niveauet for målværdierne, kan et skift til et andet asparaginasepræparat overvejes (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Da pegaspargase er et protein med høj molekylvægt, udskilles det ikke renalt, og dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Der foreligger begrænsede data om patienter, der er ældre end 65 år.

Administration

Oncaspar kan gives som intramuskulær (IM) injektion eller intravenøs (IV) infusion.

Ved mindre mængder anbefales den intramuskulære administrationsvej. Når Oncaspar gives med intramuskulær injektion, må den mængde, der injiceres på samme sted, ikke overstige 2 ml hos børn og unge og 3 ml hos voksne. Hvis der gives en større mængde, skal dosen deles op og gives på flere injektionssteder.

Intravenøs infusionsvæske med Oncaspar gives sædvanligvis i løbet af 1 til 2 timer med 100 ml natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %), som injektionsvæske, opløsning eller med en 5 % glucoseopløsning.

Den fortyndede opløsning kan gives sammen med en igangværende infusion af enten natriumchlorid 9 mg/ml eller 5 % glucose. Der må ikke infunderes andre lægemidler i samme intravenøse linje under administrationen af Oncaspar.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Nedsat leverfunktion i svær grad (bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse [ULN], transferaser > 10 gange ULN).

Alvorlig trombose i anamnesen ved tidligere behandling med L-asparaginase.

Tidligere pancreatitis, herunder pancreatitis relateret til tidligere behandling med L-asparaginase (se pkt. 4.4).

Alvorlige blødningshændelser i anamnesen ved tidligere behandling med L-asparaginase (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Asparaginaseantistoffer

Tilstedeværelsen af anti-asparaginaseantistoffer kan være forbundet med lave niveauer af asparaginaseaktivitet som følge af disse antistoffers potentielle neutraliserende aktivitet. I disse tilfælde skal det overvejes at skifte til et andet asparaginasepræparat.

Der kan udføres måling af niveauet af asparaginaseaktiviteten i serum eller plasma for at udelukke en accelereret reduktion af asparaginaseaktiviteten.

Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner over for pegaspargase, herunder livstruende anafylaksi, kan opstå i løbet af behandling, inklusive hos patienter med kendt overfølsomhed over for asparaginaseformuleringer, der stammer fra *E. coli*. Andre overfølsomhedsreaktioner kan inkludere angioødem, hævede læber, hævede øjne, erytem, lavere blodtryk, bronkospasme, dyspnø, pruritus og udslæt (se pkt. 4.3 og 4.8).

Præmedicinér patienterne 30-60 minutter før Oncaspar administreres (se pkt. 4.2).

Som en rutinemæssig forholdsregel skal patienten overvåges i en time efter administrationen; genoplivningsudstyr og andre passende midler til behandling af anafylaksi skal være tilgængelige (adrenalin, oxygen, intravenøse steroider mv.). Oncaspar skal seponeres hos patienter med alvorlige overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3 og 4.8). Afhængig af symptomernes sværhedsgrad kan administration af antihistaminer, kortikosteroider og vasopressorer være indiceret som en modforanstaltning.

Virkninger på pancreas

Pancreatitis, inklusive hæmragisk eller nekrotiserende pancreatitis med dødelig udgang, er blevet rapporteret hos patienter, som får Oncaspar (se pkt. 4.8).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på pancreatitis, som kan blive dødelig, hvis de ikke behandles.

Ved mistanke om pancreatitis skal Oncaspar seponeres. Hvis pancreatitis bekræftes, må behandlingen med Oncaspar ikke genoptages.

Niveauer af amylase og/eller lipase i serum skal monitoreres ofte for at identificere tidlige tegn på pankreatisk inflammation. Blodglucoseniveauer skal også monitoreres, da der kan forekomme nedsat glucosetolerance ved samtidig behandling med Oncaspar og prednison.

Koagulopati

Alvorlige trombosehændelser, herunder trombose i sinus sagittalis, kan opstå hos patienter, der får pegaspargase (se pkt. 4.8). Oncaspar skal seponeres hos patienter med alvorlige trombosehændelser. Forhøjet protrombintid (PT), forhøjet partiel tromboplastintid (PTT), hypofibrinogenæmi og reduceret antitrombin III kan opstå hos patienter, der får pegaspargase. Koagulationsparametrene skal monitoreres ved baseline og periodisk i løbet af og efter behandlingen, især når andre lægemidler med antikoagulerende virkning (såsom acetylsalicylsyre og nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler) anvendes samtidig (se pkt. 4.5), eller ved samtidig administration af et kemoterapiregimen, herunder methotrexat, daunorubicin, kortikosteroider.

Når der er en markant reduktion i fibrinogen eller mangel på antitrombin III (ATIII), skal relevant substitutionsterapi overvejes.

Osteonekrose

Osteonekrose (avaskulær nekrose) er en mulig komplikation af hyperkoagulabilitet, der er observeret hos børn og unge med en højere incidens hos piger, ved tilstedeværelse af glukokortikosteroider (se pkt. 4.5 og 4.8). Nøjagtig monitorering anbefales derfor hos børn og unge patienter for at påvise kliniske tegn/symptomer på osteonekrose. Den behandlende læges kliniske vurdering bør være vejledende for behandlingsplanen hos hver patient baseret på en individuel vurdering af benefit/risk-forholdet i henhold til standardretningslinjer for behandling af ALL og understøttende plejeprincipper.

Virkninger på leveren

Kombinationsbehandling med Oncaspar og andre hepatotoksiske produkter kan medføre svær levertoksicitet.

Der skal udvises forsigtighed, når Oncaspar gives i kombination med hepatotoksiske produkter, især hvis der i forvejen er nedsat leverfunktion. Patienterne skal monitoreres for ændringer i deres leverfunktionsparametre.

Der kan være en forhøjet risiko for hepatotoksicitet hos patienter, som er positive for Philadelphiakromosom, hvis behandling med tyrosinkinaseinhibitorer (f.eks. imatinib) kombineres med L-asparaginase-terapi. Dette bør tages i betragtning, når Oncaspar overvejes til brug hos disse patientpopulationer.

Der er set hepatisk veno-okklusiv sygdom (VOD), herunder alvorlige, livstruende og potentielt dødelige tilfælde, hos patienter behandlet med Oncaspar i kombination med standardkemoterapi, herunder under induktionsfasen af multifasekemoterapi (se pkt. 4.8).

Tegn og symptomer på VOD inkluderer hurtig vægtstigning, væskeretention med ascites, hepatomegali, trombocytopeni og hurtig øgning af bilirubin. Identifikation af risikofaktorer såsom i forvejen eksisterende leversygdom eller VOD i anamnesen er af stor vigtighed for dets forebyggelse. Omgående identifikation og passende behandling af VOD er altid påkrævet. Patienter, som oplever denne tilstand, skal behandles i henhold til medicinsk standardpraksis.

På grund af risikoen for hyperbilirubinæmi, anbefales det at monitorere bilirubinniveauer ved baseline og inden hver dosis.

Virkninger på centralnervesystemet

Kombinationsbehandling med Oncaspar kan medføre toksicitet i centralnervesystemet. Tilfælde af encefalopati (herunder reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom) er blevet rapporteret (se pkt. 4.8).

Oncaspar kan forårsage tegn og symptomer i centralnervesystemet, der manifesterer sig som somnolens, forvirring og kramper. Patienter skal overvåges nøje for sådanne symptomer, især hvis Oncaspar anvendes i forbindelse med neurotoksiske produkter (såsom vincristin og methotrexat; se pkt. 4.5).

Myelosuppression

Pegaspargase kan forårsage myelosuppression, enten direkte eller indirekte (ved at ændre den myelosuppressive virkning af andre lægemidler, såsom methotrexat eller 6-mercaptopurin). Brug af Oncaspar kan derfor øge risikoen for infektioner.

Faldet i antallet af lymfoblaster i kredsløbet er ofte ret markant, og normale eller for lave leukocyttal ses ofte i de første dage efter behandlingsstart. Dette kan være forbundet med en markant stigning i urinsyre niveauet i serum. Der kan udvikles urinsyre nefropati. For at monitorere den behandlingsmæssige virkning skal det perifere blodtal og patientens knoglemarv monitoreres tæt.

Hyperammoniæmi

Asparaginase fremmer hurtig omdannelse af asparagin og glutamin til aspartatsyre og glutaminsyre, med ammonium som det fælles biprodukt af begge reaktioner (se pkt. 5.1). Intravenøs administration af asparaginase kan derfor medføre, at serumniveauerne af ammonium stiger markant efter administration.

Symptomerne på hyperammoniæmi er ofte forbigående og kan inkludere: kvalme, opkastning, hovedpine, svimmelhed og udslæt. I alvorlige tilfælde kan der udvikles encefalopati med eller uden nedsat leverfunktion, særligt hos ældre patienter, hvilket kan være livstruende eller dødeligt. Ved fremkomst af symptomer på hyperammoniæmi skal ammoniumniveauerne monitoreres tæt.

Kontraception

Der skal anvendes en effektiv ikke-oral kontraception i løbet af behandlingen med Oncaspar og i mindst 6 måneder efter seponering af Oncaspar. Da en indirekte interaktion mellem orale

kontraceptiva og pegaspargase ikke kan udelukkes, anses brugen af oral kontraception ikke som en acceptabel kontraceptionsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det fald i proteiner i serum, der er forårsaget af pegaspargase, kan øge toksiciteten af andre lægemidler, der binder sig til proteiner.

Desuden kan pegaspargase gennem inhibering af proteinsyntesen og celledelingen forstyrre virkningsmekanismen for andre stoffer, som bruger celledeling som en del af virkningen, f.eks. methotrexat.

Methotrexat og cytarabin kan interagere på en anden måde med Oncaspar: deres tidligere administration kan øge virkningen af pegaspargase gennem en synergistisk effekt. Hvis disse stoffer gives efter Oncaspar, kan pegaspargases virkning blive nedsat gennem en antagonistisk effekt.

Pegaspargase kan påvirke metabolisme og clearance af andre lægemidler baseret på dets virkninger på proteinsyntese og leverfunktion, samt fra dets kombinerede anvendelse med andre kemoterapilægemidler, der vides at interagere med CYP-enzymmer.

Anvendelse af Oncaspar kan føre til svingninger i koagulationsfaktorerne. Dette kan fremme tendensen til blødninger og/eller trombose. Det er derfor nødvendigt at udvise forsigtighed ved samtidig administration af antikoagulantia som coumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalicylsyre eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, eller ved samtidig administration af et kemoterapiregimen, herunder methotrexat, daunorubicin, kortikosteroider.

Når glukokortikoider (f.eks. prednison) og pegaspargase gives samtidigt, kan ændringer i koagulationsparametrene (f.eks. fald i fibrinogen og mangel på antitrombin III, ATIII) være mere udtalte.

Pegaspargase kan øge risikoen for glukokortikoid-induceret osteonekrose hos børn og unge med en højere incidens hos piger, når begge behandlinger gives samtidigt, grundet en potentiel stigning i eksponeringen for dexamethason (se pkt. 4.4 og 4.8).

Behandling umiddelbart før eller samtidigt med vincristin kan øge pegaspargases toksicitet. Administration af Oncaspar før vincristin kan øge vincristins neurotoksicitet. Vincristin skal derfor gives mindst 12 timer inden administration af Oncaspar for at minimere toksiciteten.

En indirekte interaktion kan ikke udelukkes mellem pegaspargase og oralt administrerede kontraceptiva på grund af pegaspargases hepatotoksicitet, der kan svække den hepatiske udskilning af orale kontraceptiva. Derfor frarådes samtidig anvendelse af Oncaspar med orale kontraceptiva. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en anden metode end oralt administreret kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig vaccination med levende vacciner kan øge risikoen for svære infektioner, der kan tilskrives pegaspargases immunsupprimerende aktivitet, forekomsten af den underliggende sygdom og kombinationskemoterapi (se pkt. 4.4). Vaccination med levende vacciner må derfor først gives tidligst 3 måneder efter, at hele den antileukæmiske behandling er afsluttet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/kontraception hos mænd og kvinder

Mænd og kvinder skal anvende effektiv prævention i løbet af behandlingen og i mindst 6 måneder efter seponering af Oncaspar. Da en indirekte interaktion mellem de orale kontraceptiva og

pegaspargase ikke kan udelukkes, anses orale kontrceptiva ikke for tilstrækkeligt sikre i disse kliniske situationer. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en anden metode end orale kontrceptiva (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er utilstrækkelige data om anvendelse af L-asparaginase og ingen data om anvendelse af Oncaspar til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsstudier med pegaspargase i dyr, men dyreforsøg med L-asparaginase har påvist teratogenicitet (se pkt. 5.3). Af denne årsag og på grund af lægemidlets farmakologiske egenskaber, bør Oncaspar ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pegaspargase.

Amning

Det er ukendt, om pegaspargase udskilles i human mælk. På grund af dets farmakologiske egenskaber kan en eventuel risiko for de ammede nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. For en sikkerheds skyld skal amning ophøre under behandling med Oncaspar og må ikke starte igen før efter seponering af Oncaspar.

Fertilitet

Der er ikke udført studier, der undersøger pegaspargases påvirkning af fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Oncaspar påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Oncaspar sammen med andre kemoterapilægemidler: somnolens, forvirring, svimmelhed, synkope, kramper. Patienterne skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, mens de får Oncaspar, hvis de oplever disse eller andre bivirkninger, der kan påvirke deres evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er beskrevet under dette punkt, stammer fra kliniske studiedata og fra rapportering efter markedsføring af Oncaspar hos ALL-patienter. Sikkerhedsprofilen er baseret på åbne, randomiserede, kontrollerede, prospektive multicenter studier med anvendelse af Oncaspar ved en dosis på 2.500 E/m² administreret intravenøst som en sammenlignende behandling (studierne DFCI 11-001 og AALL07P4). Endvidere inkluderer sikkerhedsprofilen data fra andre studier med Oncaspar, såsom studiet, der sammenlignede farmakokinetikken af de flydende og lyofiliserede formuleringer af pegaspargase (CL2-95014-002) og dets rollover-studie (CL2-95014-003), og studier med administration via den intramuskulære administrationsvej (studierne CCG-1962 og CCG-1991) blev også taget i betragtning ved bestemmelse af sikkerhedsprofilen (se pkt. 5.1 vedrørende CCG-1962 og CCG-1991).

De mest almindelige bivirkninger med Oncaspar (set i mindst 2 studier med en hyppighed > 10 %) inkluderende: forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, hypertriglyceridæmi, hyperglykæmi, og febril neutropeni.

De mest almindelige, alvorlige bivirkninger med Oncaspar (klassificeret som grad 3 eller 4) set i studierne DFCI 11-001 og AALL07P4 med en hyppighed > 5 % inkluderende: forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet, febril neutropeni, hyperglykæmi, forhøjet lipase og pancreatitis.

Skematisk liste over bivirkninger

Bivirkninger og hyppighed er angivet i skema 1. Hyppigheden er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra

forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

Skema 1: Rapporterede bivirkninger ved behandling med Oncaspar

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-standarden	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig: infektioner, sepsis
Blod og lymfesystem	Meget almindelig: febril neutropeni
	Almindelig: anæmi, koagulopati
	Ikke kendt: knoglemarvsinsufficiens
Immunsystemet	Meget almindelig: overfølsomhed, urticaria, anafylaktisk reaktion
	Ikke kendt: anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig: manglende appetit, hyperglykæmi
	Almindelig: hyperlipidæmi, hyperkolesterolæmi
	Ikke kendt: diabetisk ketoacidose, hypoglykæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke kendt: konfusion
Nervesystemet	Almindelig: krampe, perifer motorisk neuropati, synkope
	Sjælden: reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom
	Ikke kendt: somnolens, tremor*
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig: embolisme**
	Almindelig: trombose***
	Ikke kendt: cerebrovaskulær hændelse, blødning, sinus sagittalis superior trombose
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig: hypoksi
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig: pancreatitis, diarré, mavesmerter, kvalme
	Almindelig: opkastning, stomatitis, ascites
	Sjælden: nekrotiserende pancreatitis, hæmoragisk pancreatitis
	Ikke kendt: pancreatisk pseudocyste, parotitis*
Lever og galdeveje	Almindelig: hepatotoksicitet, fedtlever
	Sjælden: hepatisk nekrose, gulsot, cholestase, leversvigt
	Ikke kendt: veno-okklusiv sygdom
Hud og subkutane væv	Meget almindelig: udslæt
	Ikke kendt: toksisk epidermal nekrolyse*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: smerter i ekstremiteter
	Ikke kendt: osteonekrose (se pkt. 4.4 og 4.5)
Nyrer og urinveje	Ikke kendt: akut nyresvigt*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke kendt: pyreksi
Undersøgelser	Meget almindelig: vægttab, hypoalbuminæmi, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, hypertriglyceridæmi, nedsat fibrinogen i blodet, forhøjet lipase, forhøjet amylase, forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid, forhøjet bilirubin i blodet, reduceret antitrombin III****, reduceret neutrofiltal****
	Almindelig: forlængelse af protrombintid, forhøjet <i>International Normalized Ratio</i> , hypokaliæmi, forhøjet kolesterol i blodet, hypofibrinogenæmi, forhøjet gamma-glutamyltransferase

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-standard	Bivirkning
	Ikke kendt: forhøjet urea i blodet, antipegaspargaseantistoffer, reduceret blodpladetal, hyperammoniæmi

* Bivirkninger observeret med andre asparaginaser i klassen

** Tilfælde af lungeemboli, venetrombose, venetrombose i ekstremitet, og overfladisk tromboflebitis blev set i DFCI 11-001

*** Forklaring: CNS-trombose

**** Tilfælde af reduceret antitrombin III og reduceret neutrofilital blev set i studierne CL2-95014-002 og CL2-95014-003

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De følgende bivirkninger er set i forbindelse med asparaginase-behandling. Selvom de ikke er blevet specifikt forbundet med brugen af pegaspargase, kan de forekomme ved brug af Oncaspar:

Blod og lymfesystem

Oncaspar kan forårsage let til moderat myelosuppression, og alle tre typer af blodlegemer kan være påvirket.

Omkring halvdelen af alle alvorlige hæmoragier og tromboser påvirker de cerebrale kar og kan føre til f.eks. slagtilfælde, krampe, hovedpine eller bevidstløshed.

Nervesystemet

Oncaspar kan forårsage dysfunktion i centralnervesystemet, der manifesterer sig som kramper og mindre hyppigt som en konfusionstilstand og somnolens (let nedsat bevidsthed).

I sjældne tilfælde kan der opstå reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS).

I meget sjældne tilfælde er der beskrevet let tremor i fingrene.

Mave-tarm-kanalen

Omkring halvdelen af patienterne udvikler lette til moderate reaktioner i mave-tarm-kanalen, såsom manglende appetit, kvalme, opkastning, mavekramper, diarré og vægtnedgang.

Akut pancreatitis kan være almindeligt forekommende. Der har været enkelte rapporter om dannelse af pseudocyster (op til fire måneder efter den sidste behandling).

Hæmoragisk eller nekrotiserende pancreatitis forekommer i sjældne tilfælde. Et tilfælde af pancreatitis med samtidig akut parotitis er beskrevet i forbindelse med L-asparaginasebehandling. I enkelte tilfælde er hæmoragisk eller nekrotiserende pancreatitis med dødelig udgang rapporteret.

Amylase kan stige i serum både i løbet af og efter afslutningen på Oncaspar-behandling.

Nyrer og urinveje

Akut nyresvigt kan udvikles i sjældne tilfælde i løbet af behandling med regimer, hvori L-asparaginase indgår.

Hud og subkutane væv

Allergiske reaktioner kan vise sig på huden. Et tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) er beskrevet i forbindelse med L-asparaginase.

Endokrine lidelser

Ændringer i den endokrine pancreasfunktion ses med almindelig hyppighed og kommer hovedsageligt til udtryk i form af unormal metabolisme af glucose. Både diabetisk ketoacidose og hyperosmolær hyperglykæmi er beskrevet, som generelt responderer på administration af insulin.

Metabolisme og ernæring

En ændring i lipidindholdet i serum er set, og ændringer i lipidværdierne i serum, i de fleste tilfælde uden kliniske symptomer, er meget almindelige.

En stigning i urea i serum opstår jævnlige, den er uafhængig af dosis og næsten altid et tegn på prerenal metabolisk ubalance.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der kan opstå pyreksi efter injektionen, sædvanligvis fortager den sig spontant.

Immunsystemet

Der er blevet påvist specifikke antistoffer mod pegaspargase, disse skyldtes overfølsomhedsreaktioner med ikke almindelig hyppighed. Der blev ligeledes registreret neutraliserende antistoffer, der nedsatte den kliniske virkning.

Overfølsomhedsreaktioner over for Oncaspar, herunder livstruende anafylaksi, angioødem, hævede læber, hævede øjne, erytem, lavere blodtryk, bronkospasme, dyspnø, pruritus og udslæt, kan opstå i løbet af behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lever og galdeveje

Ændring af leverparametrene er almindelig. En stigning, som er uafhængig af dosis, i transferaser og bilirubin i serum ses med almindelig hyppighed.

Hurtig vægtstigning, væskeretention med ascites og hepatomegali forbundet med en hurtig øgning af bilirubin i serum og vedvarende trombocytopeni kan indikere en risiko for udvikling af svær VOD, som kan være dødelig, hvis det ikke behandles (se pkt. 4.4).

Fedtlever kan ses meget hyppigt. Der har været sjældne rapporter om cholestase, icterus, hepatisk cellenekrose og leversvigt med dødelig udgang.

Nedsat proteinsyntese kan føre til et fald i proteiner i serum. Der sker et fald, som er uafhængigt af dosis, i albumin i serum hos størstedelen af patienterne i løbet af behandlingen.

Typerne af bivirkninger med Oncaspar er de samme, som dem der er observeret med naturligt forekommende ikke-pegylet L-asparaginase (f.eks. naturligt forekommende asparaginase fra *E. coli*).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er blevet indberettet tilfælde af utilsigtet overdosering med Oncaspar. Efter overdosering er der set forhøjede leverenzymmer, udslæt og hyperbilirubinæmi. Der er ingen specifik farmakologisk behandling mod overdosering. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges nøje for tegn og symptomer på bivirkninger, og der gives relevant symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler og immunomodulerende midler, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01XX24

Virkningsmekanisme

L-asparaginases virkningsmekanisme er, at enzymet deler aminosyren L-asparagin i aspartatsyre og ammonium. Depletering af L-asparagin i blod inhiberer proteinsyntesen, DNA-syntesen og RNA-syntesen, især i leukæmiske blaster, som ikke er i stand til at syntetisere L-asparagin, hvorved der opnås apoptose.

Normale celler er derimod i stand til at syntetisere L-asparagin og påvirkes i mindre grad af den hurtige depletering ved behandling med enzymet L-asparaginase. Pegyleringen ændrer ikke L-asparaginase-enzymets egenskaber men påvirker enzymets farmakokinetik og immunogenicitet.

Farmakodynamisk virkning

Den antileukæmiske virkning af L-asparaginase er relateret til vedvarende depletering af L-asparagin i blod og cerebrospinalvæske (CSF). Den farmakodynamiske virkning af Oncaspar blev vurderet efter intramuskulær (studiet CCG-1962) og intravenøs administration (AALL07P4).

I studiet CCG-1962 blev den farmakodynamiske virkning af Oncaspar vurderet gennem en serie af målinger af asparagin i serum (n=57) og CSF (n=50) hos nydiagnosticerede pædiatriske patienter med ALL med standardrisiko, som fik tre intramuskulære doser Oncaspar (2.500 enheder/m² BSA), én dosis i løbet af induktionsfasen og to doser i løbet af de efterfølgende intensifikationsfaser i behandlingen. En reduktion i koncentrationen af asparagin i serum var tydelig på dag 4 efter den første induktionsdosis og nåede et tilsyneladende lavpunkt på dag 10 efter dosen. Koncentrationer af asparagin i serum på cirka 1 µmol/l vedvarede i cirka 3 uger. Koncentrationen af asparagin faldt til < 3 µmol/l, når aktiviteten af asparaginase var > 0,1 E/ml. Asparagin i cerebrospinalvæsken på 2,3 µmol/l inden behandling faldt til 1,1 µmol/l, på dag 7 og 0,6 µmol/l på dag 28 af induktion (se Klinisk virkning og sikkerhed).

I studiet AALL07P4 blev den farmakokinetiske virkning af Oncaspar vurderet hos 47 evaluerbare forsøgspersoner med prækursor B ALL med høj risiko, som fik intravenøse doser af Oncaspar på 2.500 E/m² BSA under faserne induktion og konsolidering. Depletering af koncentrationer af L-asparagin i plasma til under analysens grænse for kvantitativ bestemmelse forekom inden for 24 timer efter induktionen og den første konsolideringsdosis af Oncaspar, og depleteringen varede ved i cirka to uger. Koncentrationerne af asparagin i cerebrospinalvæsken var reduceret på dag 4 efter induktionsdosen og asparagin forblev stort set ikke-detekterbar 18 dage efter dosering.

På baggrund af resultater fra disse to studier vil en dosis af Oncaspar på 2.500 E/m² BSA administreret intramuskulært (CCG-1962) og intravenøst (AALL07P4) opretholde depletering af L-asparagin i cirka to uger efter dosering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Oncaspars virkning og sikkerhed blev evalueret ud fra tre kliniske studier, hvor Oncaspar injektions-/infusionsvæske, opløsning blev anvendt i førstevalgsbehandlingen af ALL: studiet CCG-1962 med patienter med ALL med standardrisiko; studiet AALL07P4 med patienter med ALL med høj risiko; studiet DFCI 11-001 inkluderede patienter med ALL med både standard og høj risiko.

Oncaspars virkning på ALL hos patienter med recidiverende/refraktær sygdom og tidligere klinisk allergisk reaktion mod naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli* blev baseret på en sammenlægning af 94 patienter i seks åbne studier [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 og ASP-001C/003C].

Førstevalgsbehandling (ALL-patienter uden overfølsomhed over for naturligt forekommende asparaginase fra *E. coli*)

Oncaspars sikkerhed og virkning blev evalueret i et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie (studiet CCG-1962). I dette studie blev 118 pædiatriske patienter i alderen 1 til 9 år med tidligere ubehandlet ALL med standardrisiko randomiseret 1:1 til Oncaspar eller naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli* som en del af en kombinationsbehandling. Oncaspar blev administreret intramuskulært med en dosis på 2.500 enheder/m² BSA på dag 3 i induktionsfasen på 4 uger og på dag 3 i hver af de to efterfølgende intensifikationsfaser (Delayed Intensification - DI) på 8 uger. Naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli* blev administreret intramuskulært med en dosis på 6.000 enheder/m² BSA tre gange om ugen til i alt 9 doser i løbet af induktionen og til i alt 6 doser i løbet af hver af de efterfølgende intensifikationsfaser.

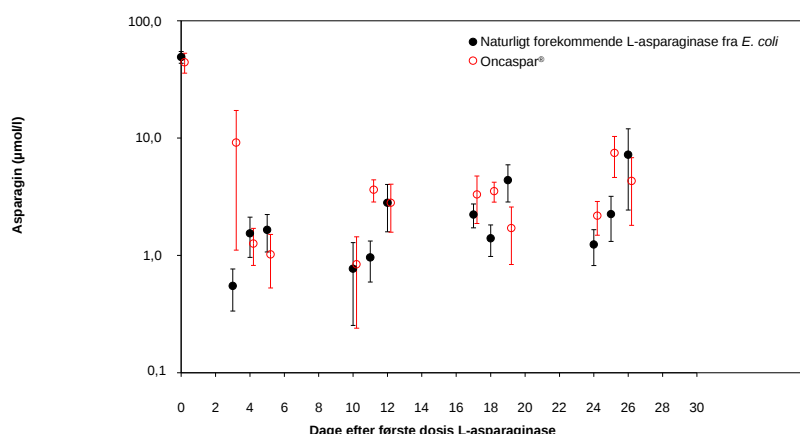
Den primære bestemmelse af virkningen er baseret ud fra påvisning af ens asparagindepletering (omfang og varighed) mellem den behandlingsgruppe der fik Oncaspar og den behandlingsgruppe, der

fik naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli*. Målet i henhold til protokollen var at opnå asparagindepletering til en serumkoncentration på $\leq 1 \mu\text{mol/l}$. Der var ens andele af patienter med depletering ned til dette niveau i de 2 grupper i studiet i løbet af alle 3 behandlingsfaser på de tidspunkter, der var angivet som målepunkter i protokollen.

I alle behandlingsfaser faldt asparaginkoncentrationen inden for 4 dage efter administration af den første dosis asparaginase i behandlingsfasen, og den forblev lav i ca. 3 uger både i den gruppe, der fik Oncaspar, og i den, der fik naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli*.

Asparaginkoncentrationen i serum i løbet af induktionsfasen er vist i figur 1. Mønstrene for asparagindepletering i serum i de 2 efterfølgende intensifikationsfaser svarer til mønstret for asparagindepletering i serum i induktionsfasen.

Figur 1: Gennemsnitligt ($\pm$ standardfejl) asparaginniveau i serum i løbet af induktionsfasen i studiet CCG-1962



Bemærk: Oncaspar (2.500 enheder/m² BSA intramuskulært) blev administreret på dag 3 i induktionsfasen på 4 uger. Naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli* (6.000 enheder/m² BSA intramuskulært) blev administreret 3 gange om ugen til 9 doser i løbet af induktionen.

Koncentrationerne af CSF-asparagin blev bestemt hos 50 patienter i løbet af induktionsfasen. CSF-asparagin faldt fra en gennemsnitlig koncentration før behandlingen på $3,1 \mu\text{mol/l}$ til $1,7 \mu\text{mol/l}$ på dag 4 ± 1 og $1,5 \mu\text{mol/l}$ på dag 25 ± 1 dag efter administration af Oncaspar. Disse fund svarede til dem, der sås i behandlingsgruppen, der fik naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli*.

Hændelsesfri overlevelse (EFS) for behandlingsgruppen, der fik Oncaspar, og behandlingsgruppen, der fik naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli*, er sammenfattet i skema 2. Studiet CCG-1962 var ikke designet til at evaluere forskellene i tallene for EFS.

Skema 2: Hændelsesfri overlevelseshastighed efter 3, 5 og 7 år (studiet CCG-1962)

	Oncaspar	naturligt forekommende L-asparaginase fra <i>E. coli</i>
ESF efter 3 år, % (95 % CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
ESF efter 5 år, % (95 % CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
ESF efter 7 år, % (95 % CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

I studiet CCG-1962 var de mest almindelige bivirkninger infektioner, herunder to livstruende infektioner (1 patient i hver behandlingsgruppe). Generelt var incidensen og typen af bivirkninger af grad 3 og 4 ens i de to behandlingsgrupper. To patienter i Oncaspar-gruppen fik allergiske reaktioner i

løbet af den efterfølgende intensifikation (DI), DI nr. 1 (allergisk reaktion af grad 1 og urticaria af grad 3).

Der blev udført et pilotstudie med nydiagnosticerede patienter i alderen fra 1 til < 31 år med prækursor B ALL med høj risiko (studiet AALL07P4). Det var et åbent, kontrolleret og randomiseret studie, der sammenlignede et pegyleret asparaginasetestpræparat med Oncaspar, som indgik i kombination med flere midler i kemoterapi som førstevalgsbehandling af ALL. Kriterierne for hvide blodlegemer (WBC) var: a) For alderen 1-10 år: $WBC \geq 50.000/\mu l$; b) For alderen 10-30 år: Ethvert WBC-niveau; c) Tidligere steroidbehandling: Ethvert WBC-niveau. Patienterne måtte ikke have fået cytotoxisk kemoterapi tidligere med undtagelse af steroider og intratekalt administreret cytarabin. I alt deltog 166 patienter i dette studie. 54 patienter blev randomiseret til behandling med $2.500 \text{ E/m}^2 \text{ BSA}$ Oncaspar, og 111 patienter blev randomiseret til et andet pegyleret asparaginasetestpræparat. Oncaspar blev administreret intravenøst med en dosis på $2.500 \text{ enheder/m}^2 \text{ BSA}$ i løbet af faserne induktion, konsolidering, efterfølgende intensifikation (DI) og foreløbig vedligeholdelse hos patienter med ALL med høj risiko, der fik forhøjet behandling efter Berlin-Frankfurt-Münster-regimet. Procentdelen af patienter i den behandlingsgruppe, som fik Oncaspar, med en negativ status for evaluerbar minimal restsygdom (MRD) ($< 0,1 \%$ leukæmiceller i knoglemarv) på dag 29 i induktionen var 80% (40/50). Efter 4 år var hændelsesfri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS) for den behandlingsgruppe, der fik Oncaspar, henholdsvis $81,8 \%$ [95 % CI 62,9-91,7 %] og $90,4 \%$ [95 % CI 78,5-95,9 %]. Det samlede billede var, at i den gruppe, der fik Oncaspar, var hyppigheden af overfølsomhed af alle grader $5,8 \%$, $19,2 \%$ havde anafylaktiske reaktioner og $7,7 \%$ havde pancreatitis. Andelen med febril neutropeni grad 3 eller højere var $15,4 \%$.

Studie DFCI 11-001, udført af Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), er et igangværende, aktivt kontrolleret, randomiseret, multicenterstudie med et intravenøst pegyleret asparaginasetestpræparat *versus* Oncaspar, hos børn og unge fra 1 til < 22 år, som for nyligt er blev diagnosticeret med ALL og behandlet med et DFCI ALL Consortium basis-behandlingsregime. I alt 239 patienter blev randomiseret, hvoraf 237 blev behandlet med forsøgslægemiddel (146 mænd og 91 kvinder). Af disse blev 119 patienter (115 diagnosticeret med ALL) behandlet med Oncaspar 2.500 E/m^2 . Behandling blev administreret under induktion (dag 7) og derefter hver anden uge i alt 30 uger efter induktionsbehandling. Randomisering af patienter var stratificeret baseret på risikogruppe (standard/høj/meget høj risiko), inklusive både B- og T-celle ALL. Procentdelen af patienter i Oncaspar-gruppen med evaluerbar MRD ved induktion i den lave ende ($< 0,001$ detekterbar sygdom) på dag 32 var $87,9 \%$ (80/91). EFS efter 1 år var $98,0$ [95 % CI 92,3, 99,5]; OS efter 1 år var 100 [95 % CI 100, 100] i dette studie.

ALL-patienter med overfølsomhed over for naturligt forekommende L-asparaginase fra E. coli

Seks åbne studier evaluerede Oncaspar anvendt til reciderende/refraktære hæmatologiske sygdomme. I disse studier indgik Oncaspar i behandlingen af i alt 94 patienter med diagnosen ALL og tidligere klinisk allergisk reaktion mod naturligt forekommende L-asparaginase fra *E. coli*. Én patient fik Oncaspar-doser på 250 og $500 \text{ enheder/m}^2 \text{ BSA}$ intravenøst. De øvrige patienter blev behandlet med 2.000 eller $2.500 \text{ E/m}^2 \text{ BSA}$ administreret intramuskulært eller intravenøst. Patienterne fik Oncaspar som monoterapi eller i kombination med flere midler i kemoterapi. Det samlede billede var, at der sås komplet remission hos 30 patienter (46%), delvis remission hos 7 patienter (11%) og hæmatologisk forbedring hos 1 patient (2%) i fem studier med 65 ALL-patienter, der fik behandling hvor Oncaspar indgik, hvor studierne blev analyseret ud fra den højeste terapeutiske respons i hele studiet. I det andet studie med 29 ALL-patienter med overfølsomhed, der fik behandling hvor Oncaspar indgik, blev 11 patienters respons i løbet af induktionen evalueret. Af disse opnåede 3 patienter (27%) komplet remission, 1 patient (9%) fik delvis remission, 1 patient (9%) fik en hæmatologisk forbedring, og 2 patienter (18%) havde en behandlingseffekt. Behandlingseffekt blev defineret som en klinisk forbedring, som ikke opfyldte kriterierne for andre gavnlige resultater. I løbet af vedligeholdelsesfasen blev 19 patienter evalueret. 17 patienter (89%) opnåede komplet remission, og 1 patient (5%) havde en behandlingseffekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af Oncaspar var baseret på asparaginaseaktivitet målt af en enzymanalyse efter intramuskulær (CCG-1962) og intravenøs (AALL07P4, DFCI 11-001) administration.

I studiet CCG-1962, nåede gennemsnitlig asparaginaseaktivitet en maksimalværdi på 1 E/ml på dag 5 efter injektionen. Den gennemsnitlige halveringstid efter absorption fra injektionsstedet var 1,7 dage og eliminationshalveringstiden var 5,5 dage. Fordelingsvolumenen ved steady-state og clearance blev estimeret til at være hhv. 1,86 l/m² og 0,169 l/m².

I studiet AALL07P4 blev farmakokinetiske (FK)-parametre beregnet efter en enkelt intravenøs dosis på 2.500 E/m² under induktion ved brug af en nonkompartmental FK-analyse fra sekventielle plasmaprøver. Disse er angivet i skema 3 (se pkt. 5.1). C_{max} og AUC af Oncaspar havde tendens til at være lavere hos mænd, forsøgspersoner med højere BMI, og forsøgspersoner > 10 år. Under induktion, efter en enkelt intravenøs dosis af Oncaspar 2.500 E/m², blev aktiviteten af asparaginase ≥ 0,1 E/ml opretholdt i op til 18 dage efter dosering hos 95,3 % af forsøgspersoner.

Skema 3: Farmakokinetiske parametre efter en enkelt intravenøs dosis af Oncaspar på 2.500 E/m² BSA under induktion (N=47; studiet AALL07P4)

FK-parametre	Aritmetisk gennemsnit (SD)
C _{max} (mE/ml)*	1.638 (459,1)
T _{max} (t)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mE·dag/ml)*	14.810 (3.555)
AUC _{0-∞} (mE·dag/ml) [‡]	16.570 (4.810)
t _{1/2} (dag) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dag) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 evaluerbare forsøgspersoner.

[†] Median (10., 90. percentiler).

[‡] N=46 evaluerbare forsøgspersoner.

I studiet DFCI 11-001 blev der foretaget vurderinger af asparaginaseaktiviteten efter en enkelt intravenøs dosis af Oncaspar 2.500 E/m² BSA under induktion og hver anden uge efter induktion (se pkt 5.1). Under induktion vedvarede asparaginaseaktiviteten i plasma ≥ 0,1 E/ml hos 93,5 % af forsøgspersonerne 18 dage efter administration. Efter induktionsfasen vedvarede et lavpunkt (nadir) af aktiviteten af asparaginase over 0,4 E/ml hos 100 % af forsøgspersonerne fra uge 7 indtil uge 25. Disse resultater indikerer, at en klinisk relevant asparaginaseaktivitet vedvarer i hele doseringsintervallet (dvs. to uger), når Oncaspar 2.500 E/m² BSA administreres som en enkelt dosis gentaget hver anden uge.

Patienter med nydiagnosticeret ALL fik en enkelt intramuskulær injektion med Oncaspar (2.500 E pr. m² BSA) eller naturligt forekommende asparaginase fra *E. coli* (25.000 E pr. m² BSA) eller fra *Erwinia* (25.000 E pr. m² BSA). Oncaspars halveringstid til elimination i plasma blev målt til at være statistisk signifikant længere (5,7 dage) end halveringstiderne til elimination i plasma for naturligt forekommende asparaginase fra *E. coli* (1,3 dage) og *Erwinia* (0,65 dage). Øjeblikkelig celledød blandt *in vivo*-leukæmiceller målt med fluorescerende rhodamin var den samme med alle tre L-asparaginasepræparater.

ALL-patienter med flere tilbagefald blev behandlet med enten Oncaspar eller med naturligt forekommende asparaginase fra *E. coli* som en del af induktionsbehandlingen. Oncaspar blev givet intramuskulært i en dosis på 2.500 E pr. m² BSA på dag 1 og 15 i induktionen. Oncaspars gennemsnitlige halveringstid i plasma var 8 dage hos patienter, der ikke var overfølsomme (AUC 10,35 E/ml/dag), og 2,7 dage hos overfølsomme patienter (AUC 3,52 E/ml/dag).

Specifikke populationer

De kontrollerede studier var ikke designet til formelt at evaluere farmakokinetikken af Oncaspar i specifikke populationer. En populationsfarmakokinetisk evaluering af Oncaspar baseret på data indhentet fra studierne AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV), og CCG-1962 (IM) viste, at clearance (lineær og mættet) steg omtrent proportionalt med BSA og fordelingsvolumen steg lidt mere end proportionalt med BSA. Der blev ikke set nogen statistisk signifikante forskelle i farmakokinetiske karakteristika mellem mandlige og kvindelige forsøgspersoner i denne analyse.

Indvirkningen af nedsat nyre- og leverfunktion på farmakokinetikken af Oncaspar er ikke blevet evalueret. Da pegaspargase er et protein med høj molekylvægt, udskilles det ikke renalt, og der forventes ingen ændring i Oncaspars farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Da de proteolytiske enzymer, der forårsager metabolisme af Oncaspar, er fordelt overalt i væv, er det ukendt, hvilken rolle leveren helt nøjagtigt har. Men en eventuel nedsættelse i leverfunktionen forventes ikke at give klinisk relevante problemer ved brug af Oncaspar.

Der foreligger ikke data om ældre patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Den ikke-kliniske farmakokinetiske/farmakodynamiske sammenlignelighed mellem Oncaspars to lægemiddelformer, injektions-/infusionsvæske, opløsning, og pulver til opløsning, blev påvist hos hunde efter intravenøs administration af enkeltdosis og gentagne doser (500 E/kg). De nedenfor nævnte studier blev udført med injektions-/infusionsvæske, opløsning-formuleringen.

Akut toksicitet

Kun meget høje doser pegaspargase administreret til mus intraperitonealt som en enkelt dosis (25.000-100.000 E pr. kg legemsvægt) forårsagede, at 14 % af alle behandlede mus døde. Der sås let hepatotoksicitet med de samme doser. Bivirkningerne var nedsat legemsvægt, piloerektion og nedsat aktivitet. Nedsat miltvægt kan muligvis være et tegn på mulig immunsupprimerende virkning af behandlingen.

Pegaspargase var veltolereret både i rotter og hunde, når det blev administreret intravenøst i en enkelt dosis på højst 500 E/kg legemsvægt.

Toksicitet ved gentagne doser

I et 4-ugers studie med rotter behandlet med en dosis pegaspargase på 400 E/kg/dag intraperitonealt faldt foderindtagelsen og legemsvægten sammenlignet med kontrolgruppen.

I et 3-måneders studie med pegaspargase i doser på højst 500 U/kg administreret intraperitonealt (i.p) eller intramuskulært (i.m.) i mus var der ganske små hepatocellulære forandringer og kun ved den højeste dosis intraperitonealt.

Der sås en midlertidig suppression i legemsvægtstigning og en midlertidig nedsættelse i det samlede leukocyttal i hunde, der blev behandlet med pegaspargase 1.200 E/kg ugentligt i 2 uger. Desuden opstod der forhøjet aktivitet i glutamat-pyrovattransferase i serum i én ud af fire hunde.

Immunogenicitet

Der blev ikke fundet immunogenicitet i et 12-ugers studier med mus, hvor pegaspargase blev administreret ugentligt med en dosis på 10,5 E pr. mus intramuskulært eller intraperitonealt.

Reproduktionstoksicitet

Der blev ikke udført studier af reproduktionstoksicitet med pegaspargase.

Embryotoksicitetsstudier med L-asparaginase har vist evidens for teratogen potentiale i rotter, der blev behandlet fra 6. til 15. drægtighedsdag, hvor niveauet for ingen observeret virkning (NOEL) for teratogen virkning var 300 E/kg intravenøst. I kaniner fremkaldte doser på 50 eller 100 E/kg

intravenøst på 8. og 9. drægtighedsdag levedygtige fostre med medfødte misdannelser: Der blev ikke fastsat et NOEL. Der sås flere misdannelser og embryoletale virkninger med doser inden for behandlingsintervallet. Der blev ikke udført undersøgelser af virkningen på fertiliteten og den peri- og postnatale udvikling.

Karcinogent potentiale, mutagenicitet og fertilitet

Der blev ikke udført langsigtede undersøgelser af pegaspargases karcinogene potentiale eller studier af dets virkning på dyrs fertilitet.

Pegaspargase var ikke mutagen i henhold til Ames' test med *Salmonella typhimurium*-stammer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumchlorid
Saccharose
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Rekonstitueret opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud er påvist i 24 timer ved temperaturer under 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Såfremt lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens eget ansvar.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud er påvist i 48 timer ved 2 °C – 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør lægemidler anvendes straks, medmindre rekonstitutionen/fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Såfremt lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og forhold efter anbrud brugerens eget ansvar, og opbevaringstiden er normalt ikke længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede og fortyndede lægemiddel er anført i pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I-flintglas med en chlorbutylelastomerprop og en aluminiumsforsegling på 20 mm med flip-off-låg, som indeholder 3.750 E pegaspargase.

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel kan forårsage irritation ved kontakt. Pulveret skal derfor håndteres og administreres med særlig forsigtighed. Inhalation af damp og kontakt med hud og slimhinder, især øjnene, skal undgås. Hvis lægemidlet kommer i kontakt med øjne, hud eller slimhinder, skylles straks med rigeligt vand i mindst 15 minutter.

Oncaspar administreres intravenøst eller intramuskulært efter rekonstitution af lægemidlet. Pulveret skal rekonstitueres med 5,2 ml vand til injektionsvæsker før administration (se pkt. 4.2).

Instruktioner vedrørende håndtering

1. Personalet bør undervises i håndtering og overførsel af lægemidlet (gravide medlemmer af personalet må ikke arbejde med dette lægemiddel).
2. Der skal anvendes aseptisk teknik.
3. Procedurerne for korrekt håndtering af antineoplastiske midler skal følges.
4. Det anbefales at bruge engangshandsker og beskyttelsesbeklædning ved håndtering af Oncaspar.
5. Alle genstande, som har været brugt ved administration eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoaffaldsposer til forbrænding ved høj temperatur.

Rekonstitution

1. 5,2 ml vand til injektionsvæsker injiceres i hætteglasset ved hjælp af en injektionssprøjte og en kanyle på 21 gauge.
2. Hætteglasset skal svinges forsigtigt, indtil pulveret er rekonstitueret.
3. Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs og fri for synlige fremmede partikler. Må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning er uklar, eller der er dannet bundfald. Må ikke omrystes.
4. Opløsningen skal anvendes højst 24 timer efter rekonstitution, når den opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Administration

1. Parenterale lægemidler skal inspiceres for partikelmateriale før administration, og opløsningen må kun anvendes, hvis den fremstår klar og farveløs og fri for synlige fremmede partikler.
2. Lægemidlet skal administreres intravenøst eller intramuskulært. Opløsningen skal administreres langsomt.
Ved intramuskulær injektion må mængden ikke overstige 2 ml til børn og unge og 3 ml til voksne.
Ved intravenøs administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes med 100 ml natriumchlorid, 9 mg/ml (0,9 %), som injektionsvæske, opløsning eller med en 5 % glucoseopløsning.
Den fortyndede opløsning kan gives i løbet af 1-2 timer sammen med en igangværende infusion af enten natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseopløsning. Der må ikke infunderes andre lægemidler i samme intravenøse slange under administrationen af Oncaspar (se pkt. 4.2).
Efter fortynding skal opløsningen anvendes straks. Hvis det ikke er muligt at anvende opløsningen straks, kan den fortyndende opløsning opbevares ved 2 °C – 8 °C i op til 48 timer (se pkt. 6.3).

Bortskaffelse

Oncaspar er udelukkende til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1070/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. januar 2016
Dato for seneste fornyelse: 20. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): For yderligere at definere Oncaspars virkning og sikkerhed hos patienter med nydiagnosticeret akut lymfoblastær leukæmi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af studiet CAALL-F01, et prospektivt multicenter-, kohortestudie til evaluering af Oncaspar til anvendelse som førstevalgsbehandling af børn og unge med ALL i kemoterapi i kombination med flere midler.	
Rapporten fra det kliniske studie skal indsendes inden:	22. september 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Oncaspar 750 E/ml pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
pegaspargase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 3.750 E pegaspargase
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 750 E pegaspargase (750 E/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumchlorid, saccharose samt natriumhydroxid og saltsyre (til pH-justering).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 3.750 E pegaspargase.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Efter rekonstitution skal opløsningen anvendes straks.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Advarsel: særlige instruktioner vedrørende håndtering (se indlægssedlen)

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1070/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oncaspar 750 E/ml pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.
pegaspargase
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3.750 E

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Oncaspar 750 E/ml pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning pegaspargase

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Oncaspar
3. Sådan skal du bruge Oncaspar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Oncaspar indeholder pegaspargase, som er et enzym (asparaginase), der nedbryder asparagin, der er en vigtig byggesten af proteiner, som celler skal bruge for at overleve. Normale celler kan selv lave asparagin, mens nogle af kræftcellerne ikke kan. Oncaspar sænker indholdet af asparagin i kræftcellerne i blodet og stopper kræftcellernes vækst.

Oncaspar bruges til at behandle akut lymfoblastær leukæmi (ALL) hos børn fra fødslen til 18 år og hos voksne. ALL er en kræfttype i de hvide blodlegemer, hvor visse umodne hvide blodlegemer (de hedder lymfoblaster) begynder at vokse ukontrollabelt, og det forhindrer, at kroppen kan producere funktionsdygtige blodlegemer. Oncaspar bruges sammen med andre lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Oncaspar

Brug ikke Oncaspar

- hvis du er allergisk over for pegaspargase eller over for et af de øvrige indholdsstoffer i Oncaspar (angivet i punkt 6).
- hvis du har en alvorlig leversygdom.
- hvis du nogensinde har haft betændelse i bugspytkirtlen.
- hvis du nogensinde har haft blødninger i svær grad efter behandling med asparaginase.
- hvis du nogensinde har haft blodpropper efter behandling med asparaginase.

Fortæl det til lægen, hvis noget af det ovenstående gælder for dig. Hvis du er forælder til et barn, der bliver behandlet med Oncaspar, skal du fortælle det til lægen, hvis noget af det ovenstående gælder for dit barn.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Oncaspar. Dette lægemiddel er muligvis ikke egnet til dig:

- Hvis du har haft alvorlige allergiske reaktioner mod andre former for asparaginase, for eksempel kløe, rødme i ansigtet eller hævelse i luftvejene, da der kan opstå alvorlige allergireaktioner mod Oncaspar.

- Hvis du lider af en blødersygdom eller har haft alvorlige blodpropper.
- Hvis du får feber. Dette lægemiddel kan gøre dig mere modtagelig over for infektioner.
- Hvis du har haft dårlig leverfunktion eller bruger andre lægemidler, der kan skade leveren.
- Hvis Oncaspar bruges i kombination med andre midler mod kræft, kan der opstå skader i leveren (alvorlige, livstruende og potentielt dødelige tilfælde af leversygdom med veneblokering (hepatisk veno-okklusiv sygdom [VOD]) i forbindelse med brug af Oncaspar.
- Hvis Oncaspar bruges i kombinationsbehandling, kan det resultere i skader i centralnervesystemet.
- Hvis du lider af mavesmerter. Der kan opstå betændelse i bugspytkirtlen, som i nogle tilfælde forårsagede dødsfald ved behandling med Oncaspar.

Dette lægemiddel kan føre til svingninger i indholdet af størkningsfaktorer i blodet og kan øge risikoen for blødninger og/eller blodpropper.

Der er blevet indberettet en bivirkning efter markedsføring, der kaldes osteonekrose (knogleskade), hos børn og unge, der får Oncaspar (der er set en højere forekomst hos piger), når det tages samtidig med glukokortikoider (f.eks. dexamethason).

Hvis du er forælder til et barn, der bliver behandlet med Oncaspar, skal du fortælle det til lægen, hvis noget af det ovenstående gælder for dit barn.

Forholdsregler i løbet af behandlingen med Oncaspar

Under administration af Oncaspar vil du blive overvåget tæt i en time efter, at behandlingen er startet, for at holde øje med tegn på alvorlige allergiske reaktioner. Der vil være medicinsk udstyr parat lige i nærheden til behandling af allergiske reaktioner.

Flere test til overvågning af patienten

Sukkerindholdet i blod og urin, leverens og bugspytkirtlens funktion og andre test vil blive udført regelmæssigt for at overvåge dit helbred i løbet af og efter behandlingen, da dette lægemiddel kan påvirke blod og organer.

Brug af andre lægemidler sammen med Oncaspar

Fortæl altid lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Dette er vigtigt, da Oncaspar kan øge bivirkningerne af andre lægemidler, fordi det påvirker leveren, der har en vigtig rolle, når lægemidlerne skal ud af kroppen igen. Desuden er det særligt vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du også bruger nogle af følgende lægemidler:

- Immunisering med levende vacciner inden for tre måneder efter fuldført leukæmibehandling. Dette øger risikoen for alvorlige infektioner.
- Vincristin, et andet lægemiddel mod kræft. Hvis dette lægemiddel bruges sammen med Oncaspar, er der øget risiko for bivirkninger eller allergiske reaktioner.
- Lægemidler, der nedsætter blodets størkningsevne. Det kan være blodfortyndende midler (f.eks. coumarin/warfarin og heparin), dipyridamol, acetylsalicylsyre eller nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. ibuprofen eller naproxen). Hvis disse lægemidler bruges sammen med Oncaspar, er der større risiko for sygdomme med blødninger.
- Lægemidler, der kræver celledeling for at virke, for eksempel methotrexat (et lægemiddel, der både bruges mod kræft og gigt), kan have nedsat virkning.
- Prednison, som er et binyrebarkhormon (steroid). Hvis det bruges samtidigt med Oncaspar, vil virkningen på blodets størkningsevne blive større.
- Glukokortikoider, når de tages samtidig som en del af den anbefalede leukæmibehandling. Oncaspar kan øge risikoen for osteonekrose (knogleskade) forårsaget af steroid hos børn og unge, med en højere forekomst hos piger. Hvis du får nye knoglesmerter (dvs. smerter i hofte, knæ eller ryg), skal du derfor fortælle det til din læge hurtigst muligt.
- Cytarabin, som er et lægemiddel, der kan bruges i kræftbehandling, kan muligvis påvirke virkningen af Oncaspar.

Oncaspar kan også forårsage ændringer i leverens funktion, hvilket kan påvirke den måde, andre lægemidler virker på.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Du må ikke få Oncaspar, hvis du er gravid, da dets virkning under graviditet ikke er undersøgt. Din læge vil afgøre, om din sygdom kræver behandling. Kvinder, som kan blive gravide, skal bruge pålidelig prævention i løbet af behandlingen og i mindst 6 måneder efter, at behandlingen med Oncaspar er ophørt. Orale præventionsmidler (p-piller) yder ikke effektiv prævention under behandlingen med Oncaspar. Spørg lægen til råds om, hvilken præventionsmetode der er bedst for dig. Mænd skal også bruge effektiv prævention, så længe de selv eller deres partner behandles med Oncaspar.

Det er ukendt, om pegaspargase udskilles i human mælk. For en sikkerheds skyld skal amning ophøre under behandling med Oncaspar og må ikke startes igen, før behandlingen med Oncaspar er ophørt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, når du får dette lægemiddel, da det kan få dig til at føle dig sløv, træt eller forvirret.

Oncaspar indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Oncaspar

Det kan være, at du får en kombination af lægemidler før administrationen for at reducere risikoen for at få allergiske reaktioner. Din læge vil afgøre, om en sådan præmedicinering er nødvendig.

Behandlingen med Oncaspar er ordineret af en læge med erfaring med lægemidler til kræftbehandling. Lægen vil afgøre, hvilken dosis af lægemidlet, der er behov for, og hvor ofte det skal gives, ud fra din alder og dit legemsoverfladeareal, som beregnes ud fra din højde og vægt.

Lægemidlet gives som en opløsning via injektion i en muskel eller, hvis dette er mere hensigtsmæssigt, i en vene.

Hvis du har brugt for meget Oncaspar

Da din læge vil indgive lægemidlet, er det meget usandsynligt, at du vil få mere, end du behøver.

I det usandsynlige tilfælde, at du ved et uheld får en overdosis, vil du blive overvåget nøje af det sundhedsfaglige personale og få relevant behandling.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det **straks** til din læge, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Betændelse eller andre sygdomme i bugspytkirtlen (pancreatitis), som forårsager stærke mavesmerter, der kan sprede sig til ryggen, opkastning, stigning i niveauet af blodsukkeret
- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som udslæt, kløe, hævelse, nældefeber, vejtrækningsbesvær, hurtigt hjerteslag og blodtryksfald
- Blodpropper
- Feber med lavt antal hvide blodlegemer

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Blødning i svær grad eller blå mærker
- Voldsomme rystelser (kramper) og bevidstløshed
- Svær infektion med meget høj feber
- Problemer med leveren (f.eks. ændring i hudens, urinens eller afføringens farve og laboratorieresultater med forhøjede leverenzzymer eller forhøjet bilirubin)

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Leversvigt
- Gulsot
- Blokeret galdeflow fra leveren (kolestase)
- Nedbrydning af leverceller (levercellenekrose)

Ikke kendte (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Svær hudreaktion, som kaldes toksisk epidermal nekrolyse
- Nedsat nyrefunktion (f.eks. ændring i urinmængde, hævelse i fødder og ankler)
- Slagtilfælde
- Alvorlig allergisk reaktion, der kan forårsage bevidsthedstab, og som kan være livstruende (anafylaktisk shock)
- Knogleskade (osteonekrose)
- En alvorlig type leverskade (hepatisk veno-okklusiv sygdom [VOD]): symptomer kan inkludere hurtig vægtstigning, ophobning af væske i maven (ascites) som forårsager oppustet mave, og en forstørret lever (hepatomegali).

Andre bivirkninger

Tal med lægen, hvis du får nogen af følgende:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Ændringer i bugspytkirtlens funktion
- Vægttab
- Smerter i benet (hvilket kan være et symptom på en blodprop), brystsmerter eller åndenød (hvilket kan være et symptom på blodpropper i lungerne, kaldet lungeemboli)
- Mangel på appetit, almen svaghed, opkastning, diarré, kvalme
- Højt blodsukker
- Nedsat antal hvide blodlegemer

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Nedsat antal røde blodlegemer
- Ophobning af væske i maven (ascites)
- Feber og influenzalignende symptomer
- Sår i munden
- Smerter i ryg, led eller maveregion
- Høje niveauer af fedtstof og kolesterol i blodet; lavt kaliumniveau i blodet

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS), et syndrom der er kendetegnet ved hovedpine, forvirring, kramper og synstab, som fortager sig efter nogen tid

Ikke kendte (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Nedsat antal blodplader
- Feber
- Cyste i bugspytkirtlen, hævede spytkirtler
- Høje niveauer af urinstof i blodet; antistoffer mod Oncaspar; højt ammoniak niveau i blodet; lavt blodsukker
- Søvnighed, forvirring, lette muskeltrækninger i fingrene

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, som du tror kan være forbundet med din kemoterapi, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten eller kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Når lægemidlet er blevet rekonstitueret og fortyndet, skal opløsningen bruges straks. Hvis den fortyndede opløsning ikke kan bruges straks, kan den opbevares ved 2 °C – 8 °C i højst 48 timer.

Dette lægemiddel må ikke anvendes, hvis du bemærker, at den rekonstituerede opløsning er uklar eller indeholder synlige partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**Oncaspar indeholder:**

Aktivt stof: pegaspargase. Hvert hætteglas indeholder 3.750 E pegaspargase.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 750 E pegaspargase (750 E/ml)

Øvrige indholdsstoffer: dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumchlorid, saccharose, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) (se punkt 2 - "Oncaspar indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Oncaspar er et hvidt til offwhite pulver. Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for synlige fremmede partikler.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas af glas med 3.750 E pegaspargase.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det anbefales kraftigt, at produktets navn og lotnummer registreres, hver gang Oncaspar administreres til en patient, for at forbinde patienten med produktets lot.

I betragtning af uforudsigeligheden af bivirkningerne må Oncaspar kun administreres af sundhedspersoner med erfaring i brug af lægemidler til kemoterapi mod cancer.

Især hos patienter med kendt overfølsomhed over for de andre former for L-asparaginase kan der opstå overfølsomhedsreaktioner i løbet af behandlingen, f.eks. anafylaksi. En rutinemæssig forholdsregel, der skal overholdes, er at patienterne skal overvåges i en time, hvor genoplivningsudstyr og andre nødvendige midler til behandling af anafylaksi er klargjort (adrenalin, oxygen, intravenøse steroider mv.).

Patienterne skal informeres om muligheden for overfølsomhedsreaktioner mod Oncaspar, herunder øjeblikkelig anafylaksi. Patienter, der får Oncaspar, har forhøjet risiko for blødninger og trombose sygdomme. Patienterne skal have information om, at Oncaspar ikke må anvendes samtidigt med andre lægemidler, der medfører en øget risiko for blødninger (se punkt 2 - "Brug af anden medicin sammen med Oncaspar").

Dette lægemiddel kan forårsage irritation ved kontakt. Pulveret skal derfor håndteres og administreres med særlig omhu. Inhalation af damp og kontakt med hud og slimhinder, især i øjnene, skal undgås. Hvis lægemidlet kommer i kontakt med øjne, hud eller slimhinder, skylles straks med rigeligt vand i mindst 15 minutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Instruktioner vedrørende klargøring, opbevaring og bortskaffelse af Oncaspar:Instruktioner vedrørende håndtering

1. Personalet bør undervises i håndtering og overførsel af lægemidlet (gravide medlemmer af personalet må ikke arbejde med dette lægemiddel).
2. Der skal anvendes aseptisk teknik.

3. Procedurerne for korrekt håndtering af antineoplastiske midler skal følges.
4. Det anbefales at bruge engangshandsker og beskyttelsesbeklædning ved håndtering af Oncaspar.
5. Alle genstande, som har været brugt ved administration eller rengøring, herunder handsker, skal anbringes i højrisikoeffaldsposer til forbrænding ved høj temperatur.

Rekonstitution

1. 5,2 ml vand til injektionsvæsker injiceres i hætteglasset ved hjælp af en injektionssprøjte og en kanyler på 21 gauge.
2. Hætteglasset skal svinges forsigtigt, indtil pulveret er rekonstitueret.
3. Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs og fri for synlige fremmede partikler. Må ikke anvendes, hvis den rekonstituerede opløsning er uklar, eller der er dannet bundfald. Må ikke omrystes.
4. Opløsningen skal anvendes højst 24 timer efter rekonstitution, når den opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Administration

1. Parenterale lægemidler skal inspiceres for partikelmateriale før administration, og opløsningen må kun anvendes, hvis den fremstår klar og farveløs og fri for synlige fremmede partikler.
2. Lægemidlet skal administreres intravenøst eller intramuskulært. Opløsningen skal administreres langsomt.
Ved intramuskulær injektion må mængden ikke overstige 2 ml til børn og unge og 3 ml til voksne.
Ved intravenøs administration skal den rekonstituerede opløsning fortyndes med 100 ml natriumchloridopløsning, 9 mg/ml (0,9 %), som injektionsvæske, opløsning eller med en 5 % glucoseopløsning.
Den fortyndede opløsning kan gives i løbet af 1-2 timer sammen med en igangværende infusion af enten natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glucoseopløsning. Der må ikke infunderes andre lægemidler i samme intravenøse linje under administrationen af Oncaspar.
Opløsningen skal bruges straks efter fortynding. Hvis den fortyndede opløsning ikke kan bruges straks, kan den opbevares ved 2 °C – 8 °C i højst 48 timer.

Bortskaffelse

Oncaspar er udelukkende til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
Yderligere oplysninger med flere detaljer fremgår af produktresuméet.