

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oncaspar 750 E/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 750 enheter (E)** pegaspargase*.
Ett hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 3750 enheter.

* Virkestoffet er et kovalent konjugat av *Escherichia coli*-derivert L-asparaginase med monometoksyppolyetylenglykol.

** Én enhet er definert som antallet enzymer som kreves for å frigjøre 1 mikromol ammoniakk per minutt ved pH 7,3 og 37 °C.

Styrken til dette legemidlet må ikke sammenlignes med styrken til et annet pegylert eller ikke-pegylert protein i samme terapeutiske klasse. For ytterligere informasjon, se pkt. 5.1.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oncaspar er indisert som en komponent i antineoplastisk kombinasjonsbehandling ved akutt lymfatisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter fra fødsel til 18 år og hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oncaspar skal foreskrives og administreres av leger og/eller helsepersonell med erfaring i bruk av antineoplastiske midler. Det skal bare gis på et sykehus der egnet gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig. Pasienter bør overvåkes og observeres nøye for bivirkninger gjennom hele administreringsperioden (se pkt. 4.4).

Dosering

Oncaspar blir vanligvis administrert som en del av kombinasjonsprotokoller for kjemoterapi med andre antineoplastiske midler (se også pkt. 4.5).

Pediatriske pasienter og voksne ≤ 21 år

Den anbefalte dosen hos pasienter med et kroppsoverflateareal (BSA) på $\geq 0,6 \text{ m}^2$ og som er ≤ 21 år, er 2500 E pegaspargase (tilsvarende 3,3 ml Oncaspar) / m^2 kroppsoverflateareal per 14 dager.

Barn med et kroppsoverflateareal på $< 0,6 \text{ m}^2$ skal få 82,5 E pegaspargase (tilsvarende 0,1 ml Oncaspar) / kg kroppsvekt per 14 dager.

Voksne >21 år

Med mindre annet er foreskrevet, er den anbefalte doseringen hos voksne i alderen > 21 år 2000 E pegaspargase (tilsvarende 2,67 ml Oncaspar) / m² kroppsoverflateareal per 14 dager.

Behandlingen kan overvåkes på grunnlag av basisaktiviteten til serumasparaginase målt før neste administrering av pegaspargase. Hvis asparaginaseaktivitetsverdien ikke når ønsket nivå, kan bytte til et annet asparaginasepreparat vurderes (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom pegaspargase er et protein med høy molekylvekt, skilles det ikke ut via nyrene, og ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Begrensede data er tilgjengelige for pasienter over 65 år.

Administrasjonsmåte

Oncaspar kan gis ved intramuskulær (i.m.) injeksjon eller intravenøs (i.v.) infusjon.

For mindre volum er den foretrukne administrasjonsmåten intramuskulært. Når Oncaspar gis ved intramuskulær injeksjon, skal volumet injisert på ett sted ikke overstige 2 ml hos barn og ungdom og 3 ml hos voksne. Hvis høyere volum gis, må dosen deles opp og gis på flere injeksjonssteder.

Intravenøs infusjon av Oncaspar gis vanligvis over en periode på 1 til 2 timer i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Den fortynnete oppløsningen kan gis sammen med en infusjon som allerede er i gang med enten natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Ikke infunder andre legemidler gjennom samme intravenøse slange under administrering av Oncaspar.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 ganger øvre normalgrense (ULN), transaminaser > 10 ganger ULN).

Tidligere alvorlig trombose ved tidligere L-asparaginasebehandling.

Tidligere pankreatitt, inkludert pankreatitt relatert til tidligere L-asparaginasebehandling (se pkt. 4.4).

Tidligere alvorlige blødningstilfeller ved tidligere L-asparaginasebehandling (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales på det sterkeste at legemidlets navn og produksjonsnummer (lot) registreres hver gang Oncaspar gis til en pasient, for å knytte pasient og produksjonsnummer sammen.

Asparaginaseantistoffer

Anti-asparaginase-antistoffer kan være assosiert med lave nivåer av asparaginaseaktivitet på grunn av den potensielt nøytraliserende aktiviteten til slike antistoffer. I slike tilfeller bør overgang til et annet asparaginasepreparat vurderes.

Måling av asparaginaseaktivitetsnivået i serum eller plasma kan utføres for å utelukke en akselerert reduksjon av asparaginaseaktivitet.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner overfor pegaspargase, inkludert livstruende anafylaksi, kan oppstå under behandling, inkludert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor *E. coli*-avledede aspariginaseformuleringer. Andre overfølsomhetsreaksjoner kan omfatte angioødem, hevelse i lepper, hevelse i øyet, erytem, redusert blodtrykk, bronkospasme, dyspné, kløe og utslett (se pkt. 4.3 og 4.8).

Som et rutinemessig sikkerhetstiltak bør pasienten overvåkes i én time etter administrering: gjenopplivingsutstyr og andre egnede midler for behandling av anafylaksi skal være tilgjengelig (epinefrin, oksygen, intravenøse steroider osv.). Oncaspar må seponeres hos pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3 og 4.8). Avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad er administrasjon av antihistaminer, kortikosteroider og muligens vasopressorer indisert som et mottiltak.

Pankreaseffekter

Pankreatitt, inkludert hemorragisk eller nekrotiserende pankreatitt med dødelige utfall, er rapportert hos pasienter som fikk Oncaspar (se pkt. 4.8).

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på pankreatitt, som kan bli dødelige dersom de ikke behandles.

Oncaspar skal seponeres dersom det er mistanke om pankreatitt. Hvis pankreatitt er bekreftet, skal Oncasparbehandlingen ikke fortsettes.

Serumamylase og/eller -lipasenivåer skal overvåkes ofte for å identifisere tidlige tegn på pankreasinflammasjon. Siden nedsatt glukosetoleranse kan oppstå ved samtidig bruk av Oncaspar og prednison, må blodsukkernivået overvåkes.

Koagulopati

Alvorlige trombotiske hendelser, inkludert sagittal sinustrombose, kan oppstå hos pasienter som får pegaspargase (se pkt. 4.8). Oncaspar må seponeres hos pasienter med alvorlige trombotiske hendelser.

Økt protrombintid (PT), økt delvis tromboplastintid (TOS) og hypofibrinogenemi kan oppstå hos pasienter som får pegaspargase. Koaguleringsparametere må overvåkes ved baseline og regelmessig under og etter behandling, spesielt når andre legemidler med koagulasjonshemmende effekter brukes samtidig, som acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (se pkt. 4.5), eller ved samtidig behandling med kjemoterapi inkludert metotreksat, daunorubicin og kortikosteroider. Ved en markert nedgang i fibrinogen eller antitrombin III-mangel (ATIII) bør egnet substitusjonsbehandling overveies.

Levereffekter

Kombinasjonsbehandling med Oncaspar og hepatotoksiske legemidler kan resultere i alvorlig levertoksisitet.

Forsiktighet må utvises når Oncaspar gis i kombinasjon med levertoksiske legemidler, spesielt ved tidligere nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for endringer i leverfunksjonsparametre.

Det er en mulig økt risiko for levertoksisitet hos pasienter med Philadelphia-kromosom, hvis behandling med tyrosinkinasehemmere (f.eks. imatinib) kombineres med L-aspariginasebehandling. Dette må derfor tas hensyn til når bruk av Oncaspar vurderes hos denne pasientpopulasjonen.

På grunn av risikoen for hyperbilirubinemi anbefales det å overvåke bilirubinnivået ved baseline og før hver dose.

Effekter på sentralnervesystemet

Kombinasjonsbehandling med Oncaspar kan medføre toksisitet i sentralnervesystemet. Tilfeller av encefalopati (inkludert reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom) er rapportert (se pkt. 4.8).

Oncaspar kan forårsake sentralnervøse tegn og symptomer, slik som somnolens, forvirring og kramper. Pasienter bør overvåkes nøye for slike symptomer, særlig hvis Oncaspar brukes sammen med nevrotoksiske legemidler (som vinkristin og metotreksat, se pkt. 4.5).

Myelosuppresjon

Pegaspargase kan forårsake myelosuppresjon, enten direkte eller indirekte (ved å endre myelosuppressive effekter av andre midler slik som metotreksat eller 6-merkaptopurin). Bruk av Oncaspar kan derfor øke risikoen for infeksjoner.

Nedgangen i antallet sirkulerende lymfoblaster er ofte ganske merkbar, og normale eller lave leukocytantall blir ofte observert i løpet av de første dagene etter oppstart av behandling. Dette kan være assosiert med en markert økning i serumurinsyrenivå. Urinsyrenefropati kan utvikles. For å overvåke den terapeutiske effekten må perifer blodprosent og pasientens benmarg overvåkes nøye.

Hyperammonemi

Asparaginase fasiliterer rask omdannelse av asparagin og glutamin til asparaginsyre og glutaminsyre, med ammoniakk som delt biprodukt fra begge reaksjoner (se pkt. 5.1). Intravenøs administrering av asparaginase kan derfor føre til at serumnivåene av ammoniakk øker kraftig etter administrering.

Symptomer på hyperammonemi er ofte naturlig forbigående og kan omfatte: kvalme, oppkast, hodepine, svimmelhet og utslett. I alvorlige tilfeller kan encefalopati utvikles med eller uten redusert leverfunksjon, særlig hos eldre voksne, noe som kan være livstruende eller dødelig. Hvis symptomer på hyperammonemi forekommer, bør ammoniakknivåene overvåkes nøye.

Prevensjon

Effektiv ikke-oral prevensjon må brukes under behandling og i minst 6 måneder etter seponering av Oncaspar. Siden en indirekte interaksjon mellom orale prevensjonsmidler og pegaspargase ikke kan utelukkes, anses bruk av oral prevensjon ikke som en akseptabel prevensjonsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nedgangen i serumproteiner forårsaket av pegaspargase kan øke toksisiteten til andre legemidler som er proteinbundne.

Ved å hemme proteinsyntese og celledeling kan pegaspargase i tillegg forstyrre virkningsmekanismen til andre virkestoffer som krever celledeling for å ha effekt, f.eks. metotreksat.

Metotreksat og cytarabin kan interagere med Oncaspar på ulike måter. Når de administreres først kan de øke effekten til pegaspargase synergistisk. Hvis disse virkestoffene gis senere, kan effekten av Oncaspar bli svekket antagonistisk.

Pegaspargase kan forstyrre metabolisme og clearance av andre legemidler, basert på dets effekter på proteinsyntese og leverfunksjon, samt fra kombinert bruk med andre kjemoterapeutika som er kjent for å interagere med CYP-enzymmer.

Bruk av Oncaspar kan føre til fluktuerende koaguleringsfaktorer. Dette kan fremme en tendens til blødning og/eller trombose. Det må derfor utvises forsiktighet når antikoagulanter som kumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler gis samtidig, eller ved samtidig behandling med kjemoterapi inkludert metotreksat, daunorubicin og kortikosteroider.

Når glukokortikoider (f.eks. prednison) og pegaspargase gis på samme tid, kan endringer i koaguleringsparametere (f.eks. fall i fibrinogen og antitrombin III-mangel, ATIII) være mer fremtredende.

Umiddelbart foregående eller samtidig behandling med vinkristin kan øke toksisiteten til pegaspargase. Administrering av Oncaspar før vinkristin kan øke nevrotoksisiteten av vinkristin. Derfor bør vinkristin gis minst 12 timer før administrering av Oncaspar for å minimere toksisitet.

En indirekte interaksjon kan ikke utelukkes mellom pegaspargase og orale prevensjonsmidler på grunn av pegaspargases levertoksitet som kan redusere leverclearance av orale prevensjonsmidler. Samtidig bruk av Oncaspar og oral prevensjon er derfor ikke anbefalt. En annen metode enn oral prevensjon må brukes hos kvinner som kan bli gravide (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig vaksinerings med levende vaksiner kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner som kan tilskrives den immunsuppressive effekten til pegaspargase, nærværet av den underliggende sykdommen samt den kombinerte kjemoterapibehandlingen (se pkt. 4.4). Vaksinasjon med levende vaksiner må derfor gis tidligst 3 måneder etter opphør av hele den antileukemiske behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos menn og kvinner

Menn og kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter seponering av Oncaspar. Siden en indirekte interaksjon mellom orale prevensjonsmidler og pegaspargase ikke kan utelukkes, anses orale prevensjonsmidler ikke som tilstrekkelig sikre i en slik klinisk situasjon. Hos kvinner som kan bli gravide må det brukes en annen metode enn orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

For gravide kvinner foreligger det begrensede data i forbindelse med bruk av L-asparaginase, og ingen data ved bruk av Oncaspar. Ingen reproduksjonsstudier med pegaspargase til dyr har blitt utført, men studier av L-asparaginase til dyr har vist teratogenitet (se pkt. 5.3). På grunn av dette samt de farmakologiske egenskapene skal Oncaspar ikke brukes under graviditet, med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med pegaspargase.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt pegaspargase utskilles i morsmelk hos mennesker. Basert på de farmakologiske egenskapene kan en eventuell risiko for nyfødte/spedbarn som ammes ikke utelukkes. Som et sikkerhetstiltak bør amming avbrytes under behandling med Oncaspar, og bør ikke gjenopptas før etter seponering av Oncaspar.

Fertilitet

Ingen studier av effekten av pegaspargase på fertilitet har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oncaspar har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med Oncaspar sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler: somnolens, forvirring, svimmelhet, synkope og krampeanfallet.

Pasientene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner når de får Oncaspar dersom de opplever disse eller andre bivirkninger som kan svekke deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som beskrives i dette punktet, er avledet fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring av Oncaspar hos ALL-pasienter. Sikkerhetsprofilen er basert på randomiserte,

kontrollerte, prospektive, åpne multisenterstudier med Oncaspar i doser på 2500 E/m² administrert intravenøst som en komparativ behandling (studiene DFCI 11-001 og AALL07P4). I tillegg ble Oncaspar-studier der intramuskulær administreringsmåte var brukt (studiene CCG-1962 og CCG-1991) også vurdert for å bestemme sikkerhetsprofilen (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene med Oncaspar (observert i minst 2 studier med en hyppighet på > 10 %) inkluderte: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt bilirubin i blodet, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, hypertriglyseridemi, hyperglykemi og febril nøytropeni.

De vanligste alvorlige bivirkningene med Oncaspar (grad 3 eller 4) observert i studie DFCI 11-001 og AALL07P4 med en hyppighet på > 5 % inkluderte: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt bilirubin i blodet, febril nøytropeni, hyperglykemi, økt lipase og pankreatitt.

Bivirkningstabell

Bivirkninger og deres hyppighet er rapportert i tabell 1. Hyppigheten av bivirkninger er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert ved behandling med Oncaspar

MedDRA standard organklassesystem	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige: febril nøytropeni Vanlige: anemi, koagulapati Ikke kjent: benmargssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: pankreatitt, diaré, abdominale smerter, kvalme Vanlige: oppkast, stomatitt, ascites Sjeldne: nekrotiserende pankreatitt, hemoragisk pankreatitt Ikke kjent: pankreatisk pseudocyste, parotitt*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent: pyreksi
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige: hepatoksisitet, fettlever Sjeldne: hepatisk nekrose, gulsott, kolestase, leversvikt
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige: overfølsomhet, urtikaria, anafylaktisk reaksjon Ikke kjent: toksisk epidermal nekrolyse*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: infeksjoner, sepsis
Undersøkelser	Svært vanlige: vektreduksjon, hypoalbuminemi, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, hypertriglyceridemi, redusert fibrinogen i blodet, økt lipase, økt amylase, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, økt bilirubin i blodet Vanlige: forlenget protrombintid, økt INR, hypokalemi, økt blodkolesterol, hypofibrinogenemi, økt gamma-glutamyltransferase Ikke kjent: økt nivå av urea i blodet, anti-pegaspargase-antistoffer, redusert nøytrofiltall, redusert blodplateantall, hyperammonemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige: redusert appetitt, hyperglykemi Vanlige: hyperlipidemi, hyperkolesterolemi Ikke kjent: diabetisk ketoacidose, hypoglykemi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: smerter i ekstremiteter
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: anfall, perifer motorisk nevropati, synkope Sjeldne: reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom Ikke kjent: somnolens, tremor*

MedDRA standard organklassesystem	Bivirkning
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent: forvirret tilstand
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent: akutt nyresvikt*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: hypoksi
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige: utslett
Karsykdommer	Svært vanlig: embolisme** Vanlige: trombose*** Ikke kjent: cerebrovaskulær hendelse, blødning, superior sagittal sinustrombose

*Bivirkninger observert med andre asparaginaser i klassen

** Tilfeller av lungeemboli, venetrombose, venetrombose i ekstremiteter og overflattisk tromboflebitt ble observert i DFCI 11-001

***Forklaring: CNS-trombose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært observert i forbindelse med asparaginasebehandling.

Selv om de ikke er spesifikt forbundet med bruk av pegaspargase, kan de forekomme ved bruk av Oncaspar:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Oncaspar kan forårsake lett til moderat myelosuppresjon, og alle tre blodcellelinjer kan påvirkes. Omtrent halvparten av alle alvorlige hemoragi- og trombosetilfeller påvirker blodkar i cerebrum og kan f.eks. føre til hjerneslag, anfall, hodepine eller tap av bevissthet.

Nevrologiske sykdommer

Oncaspar kan føre til dysfunksjoner i sentralnervesystemet som manifesteres som kramper, og sjeldnere forvirringstilstand samt somnolens (lett svekket bevissthet). I sjeldne tilfeller kan reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS/PRES) forekomme. I svært sjeldne tilfeller har lett skjelving i fingrene blitt beskrevet.

Gastrointestinale sykdommer

Omtrent halvparten av pasientene utvikler lette til moderate gastrointestinale reaksjoner som tap av appetitt, kvalme, oppkast, abdominale kramper, diaré og vekttap. Akutt pankreatitt er vanlig. Det har vært isolerte rapporter om dannelse av pseudocyster (opptil fire måneder etter siste behandling).

Hemoragisk eller nekrotiserende pankreatitt forekommer sjelden. Ett tilfelle av pankreatitt med samtidig akutt parotitt har blitt beskrevet i forbindelse med L-asparaginasebehandling. I enkelte tilfeller ble hemoragisk eller nekrotiserende pankreatitt med fatalt utfall rapportert. Nivået av serumamylase kan stige under og også etter behandling med Oncaspar.

Sykdommer i nyre og urinveier

Akutt nyresvikt kan utvikles i sjeldne tilfeller under behandling med regimer som omfatter L-asparaginase.

Hud- og underhudssykdommer

Allergiske reaksjoner kan manifesteres i huden. Ett tilfelle av toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) har blitt beskrevet i tilknytning til L-asparaginase.

Endokrine sykdommer

Endringer i endokrin pankreasfunksjon er en vanlig observasjon og uttrykkes i form av unormal glukosemetabolisme. Både diabetisk ketoacidose og hyperosmolar hyperglykemi har blitt beskrevet. Disse responderer vanligvis på administrasjon av insulin.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

En endring i serumlipidnivået ble observert, og endringer i serumlipidverdier, i de fleste tilfeller uten kliniske symptomer, er svært vanlige.

En økning i serumurea forekommer regelmessig, er doseuavhengig og nesten alltid et tegn på prerenal metabolsk ubalanse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Pyreksi kan oppstå etter injeksjon. Denne avtar vanligvis spontant.

Forstyrrelser i immunsystemet

Spesifikke antistoffer mot pegaspargase har blitt registrert. I sjeldne tilfeller ble de assosiert med overfølsomhetsreaksjoner. Nøytraliserende antistoffer som reduserte den kliniske effekten ble også registrert.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor Oncaspar, inkludert livstruende anafylaksi, angioødem, hevelse i lepper, hevelse i øyet, erytem, redusert blodtrykk, bronkospasme, dyspné, kløe og utslett kan oppstå under behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Endring av leverparametere er vanlig. En doseuavhengig økning i serumtransaminaser og serumbilirubin blir vanligvis observert.

Fettlever observeres svært hyppig. Det har vært sjeldne rapporter om kolestase, ikterus, levercellenekrose og leversvikt med fatalt utfall.

Svekket proteinsyntese kan føre til en nedgang i serumproteiner. Det forekommer en doseuavhengig reduksjon av serumalbuminnivå hos de fleste pasienter under behandlingen.

Typen bivirkninger av Oncaspar ligner bivirkningene av naturlig ikke-pegylert L-asparaginase (f.eks. naturlig *E. coli*-asparaginase).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har vært rapportert utilsiktet overdosering med Oncaspar. Etter overdosen ble økt nivå av leverenzym, utslett og hyperbilirubinemi observert. Det finnes ingen spesifikk farmakologisk behandling mot overdosering. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og behandles hensiktsmessig med symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X24

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til L-asparaginase er den enzymatiske spaltingen av aminosyren L-asparagin til aspartinsyre og ammoniakk. Nedbryting av L-asparagin i blod resulterer i hemming av proteinsyntese,

DNA-syntese og RNA-syntese, spesielt i leukemiske blastceller som ikke kan syntetisere L-asparagin og dermed gjennomgår apoptose.

Normale celler kan i motsetning syntetisere L-asparagin og blir mindre påvirket av den raske nedbrytningen under behandling med enzymet L-asparaginase. Pegyleringen endrer ikke de enzymatiske egenskapene til L-asparaginase, men den påvirker farmakokinetikken og immunogeniteten til enzymet.

Farmakodynamiske effekter

Den anti-leukemiske virkningen til L-asparaginase er knyttet til en vedvarende nedbryting av L-asparagin i blod og cerebrospinalvæske (CSF). Den farmakodynamiske (PD) effekten av Oncaspar ble vurdert etter i.m. (studie CCG-1962) og i.v. administrasjon (AALL07P4).

I studie CCG-1962, ble PD-effekter av Oncaspar vurdert gjennom serielle målinger av asparagin i serum (n=57) og CSF (n=50) hos nylig diagnostiserte pediatrike pasienter med ALL med standardrisiko, som fikk tre intramuskulære doser av Oncaspar (2500 enheter/m² BSA), én hver under induksjon og to under forsinkede intensiveringsbehandlingsfaser.

En reduksjon av asparaginkonsentrasjonen i serum var tydelig ved dag 4 etter den første induksjonsdosen og oppnådde et tilsynelatende nadir innen dag 10 etter dosen.

Asparaginkonsentrasjoner i serum på ca. 1 mikroM ble opprettholdt i ca. 3 uker.

Asparaginkonsentrasjonen falt til < 3 mikroM når asparaginaseaktivitet var > 0,1 E/ml. CSF-asparagin på 2,3 mikroM før behandling falt til 1,1 mikroM på dag 7 og 0,6 mikroM på dag 28 av induksjonen (se Klinisk effekt og sikkerhet).

I studien AALL07P4 ble PD-effekten av Oncaspar vurdert hos 47 evaluerbare pasienter med høyrisiko B-prekursor ALL som fikk Oncaspar i.v. i doser på 2500 E/m² BSA under induksjons- og konsolideringsfasene. Plasma L-asparaginkonsentrasjonene ble redusert til under kvantifiseringsgrensen innen 24 timer etter induksjon og første konsolideringsdose av Oncaspar, og reduksjonen ble opprettholdt i omtrent to uker. CSF-asparaginkonsentrasjoner ble redusert innen dag 4 etter induksjonsdosen, og forble i stor grad ikke-kvantifiserbare til dag 18 etter dosering.

Basert på resultater fra disse to studiene, gir en Oncaspardose på 2500 E/m² BSA administrert i.m. (CCG-1962) og i.v. (AALL07P4) opprettholdelse av L-asparaginreduksjon i ca. to uker etter dosering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til Oncaspar ble evaluert på grunnlag av tre kliniske studier med Oncaspar injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning ved førstelinjebehandling av ALL: studie CCG-1962 hos ALL-pasienter med standard risiko, studie AALL07P4 hos ALL-pasienter med høy risiko, studie DFCI 11-001 inkluderte både standard og høyrisiko ALL-pasienter.

Effekten til Oncaspar på ALL hos pasienter med tilbakefall / refraktær sykdom og tidligere klinisk allergisk reaksjon på naturlig *E. coli* L-asparaginase var basert på et utvalg av 94 pasienter fra seks åpne studier [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 og ASP-001C/003C].

Førstelinje (ALL-pasienter ikke-overfølsomme for naturlig *E. coli* L-asparaginase)

Sikkerheten og effekten av Oncaspar ble evaluert i en åpen, randomisert, aktivt kontrollert studie med flere sentre (studie CCG-1962). I denne studien ble 118 pediatrike pasienter i alderen 1 til 9 år med tidligere ubehandlet ALL med standardrisiko randomisert 1:1 til Oncaspar eller naturlig *E. coli* L-asparaginase som en del av kombinasjonsbehandling. Oncaspar ble administrert intramuskulært ved en dose på 2500 enheter/m² BSA på dag 3 av den 4 uker lange induksjonsfasen, og på dag 3 av hver av to 8 uker lange forsinkede intensiveringsfaser (DI). Naturlig *E. coli* L-asparaginase ble administrert intramuskulært ved en dose på 6000 enheter/m² BSA tre ganger ukentlig i totalt 9 doser under induksjon og i totalt 6 doser under hver forsinkede intensiveringsfase.

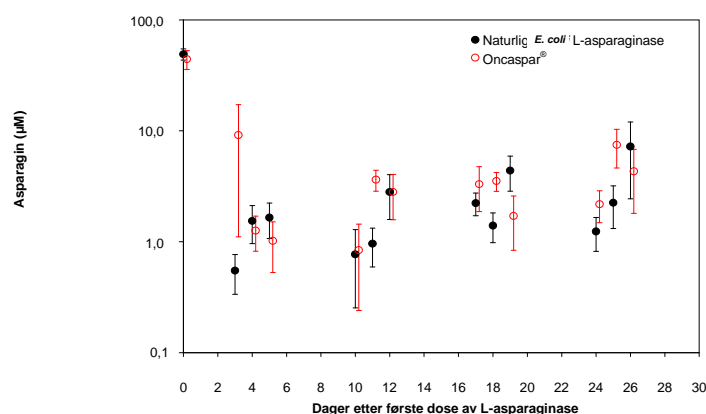
Den primære fastsettelsen av effekten var basert på demonstrasjon av lignende asparaginnedbryting (omfang og varighet) i Oncaspar-studiearmen og studiearmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase. Det

protokollspesifiserte målet var oppnåelse av asparaginnedbryting til en serumkonsentrasjon på ≤ 1 mikroM. Andelen av pasienter med dette nivået av nedbryting var lik mellom de 2 studiearmene under alle 3 behandlingsfasene ved protokollspesifiserte tidspunkter.

I alle fasene av behandlingen ble serumasparaginkonsentrasjoner redusert innen 4 dager etter den første dosen av asparaginase i behandlingsfasen, og de forble lave i ca. 3 uker for både Oncaspar-studiearmen og studiearmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase.

Serumasparaginkonsentrasjoner under induksjonsfasen er vist i figur 1. Mønstre av serumasparaginnedbryting i de 2 forsinkede intensiveringsfasene tilsvarer mønsteret av serumasparaginnedbryting i induksjonsfasen.

Figur 1: Gjennomsnittlig (\pm standardfeil) serumasparaginnivå under induksjonsfasen i studie CCG-1962



Merk: Oncaspar (2500 enheter/m² BSA intramuskulært) ble administrert på dag 3 av den 4 uker lange induksjonsfasen. Naturlig *E. coli* L-asparaginase (6000 enheter/m² BSA intramuskulært) ble administrert 3 ganger ukentlig i 9 doser under induksjon.

CSF-asparaginkonsentrasjonen ble bestemt hos 50 pasienter under induksjonsfasen. CSF-asparaginnivået ble redusert fra en gjennomsnittlig konsentrasjon før behandlingen på 3,1 mikroM til 1,7 mikroM på dag 4 \pm 1 og 1,5 mikroM ved 25 \pm 1 dag etter administrasjon av Oncaspar. Disse funnene tilsvarte det som ble observert i behandlingsarmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase.

Hendelsesfri overlevelse (EFS) for Oncaspar-studiearmen og studiearmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase er oppsummert i tabell 2. Studie CCG-1962 ble ikke designet for å evaluere forskjeller i EFS-frekvenser.

Tabell 2: Hendelsesfri overlevelsesfrekvens etter 3, 5 og 7 år (studie CCG-1962)

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

I studie CCG-1962 var de vanligste bivirkningene infeksjoner, inkludert to livstruende infeksjoner (1 pasient i hver arm). Generelt sett var forekomsten og typen bivirkninger av klasse 3 og 4 tilsvarende for de to behandlingsgruppene. To pasienter i Oncaspar-armen hadde allergiske reaksjoner under forsinket intensivering (DI) DI nr. 1 (allergisk reaksjon klasse 1 og elveblest klasse 3).

En pilotstudie ble gjennomført for nylig diagnostiserte pasienter fra 1 til < 31 år med høyrisiko B-prekursor ALL (studie AALL07P4). Dette var en åpen, kontrollert, randomisert studie som sammenlignet et pegylert asparaginase-utprøvningspreparat med Oncaspar som én komponent av kjemoterapi med flere midler i førstelinjebehandling av ALL. Kriteriene for hvite blodlegemer (WBC) var: a) alder 1–10 år: $WBC \geq 50\,000$ /mikroliter; b) alder 10–30 år: Alle WBC; c) tidligere steroidebehandling: Alle WBC. Pasientene kunne ikke motta cytotoxisk kjemoterapi på forhånd med unntak av steroider og intratekalt cytarabin. Totalt 166 pasienter ble inkludert i denne studien. Femtifire (54) pasienter ble randomisert til behandling med 2500 E/m^2 BSA Oncaspar, og 111 pasienter ble randomisert til pegylert asparaginase-utprøvningspreparatet. Oncaspar ble administrert intravenøst ved en dose på 2500 enheter/m^2 BSA under induksjon, konsolidering, forsinket intensivering og midlertidige opprettholdelsesfaser hos pasienter med ALL med høy risiko som fikk forsterket Berlin-Frankfurt-Münster-terapi. Prosentandelen av pasienter i Oncaspar-behandlingsarmen med negativ status for evaluerbar minimal restsykdom (MRD) (< 0,1 % leukemiceller i benmargen) på dag 29 av induksjonen var 80 % (40/50). Etter 4 år var EFS og total overlevelsesrate (OS) for Oncaspar-behandlingsarmen henholdsvis 81,8 % [95 % KI 62,9–91,7 %] og 90,4 % [95 % KI 78,5–95,9 %]. Samlet sett for gruppen som fikk Oncaspar var frekvensen av alle typer overfølsomhet på 5,8 %, anafylaktiske reaksjoner på 19,2 % og pankreatitt på 7,7 %. Febril nøytropeni i klasse 3 eller høyere var på 15,4 %.

Studie DFCI 11-001, utført av Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), er en pågående, aktivt kontrollert, randomisert multisenterstudie hvor et intravenøst pegylert asparaginase-utprøvningspreparat sammenlignes med Oncaspar, hos barn og ungdom i alderen 1 til < 22 år med nylig diagnostisert ALL behandlet med et DFCI ALL consortium behandlingsregime. Totalt ble 239 pasienter randomisert, hvorav 237 ble behandlet med studielegemiddel (146 menn og 91 kvinner). Av disse ble 119 pasienter (115 med en ALL-diagnose) behandlet med Oncaspar 2500 E/m^2 . Behandlingen ble administrert under induksjon (dag 7), og deretter annenhver uke i totalt 30 uker etter induksjonsbehandling. Randomisering av pasienter ble stratifisert basert på risikogruppe (standard/høy/svært høy risiko), inkludert både B- og T-celle ALL. Prosentandelen av pasienter i Oncaspar-armen med evaluerbar Low End-Induction MRD (< 0,001 detekterbar sykdom) ved dag 32 var 87,9 % (80/91). Ettårig EFS var 98,0 [95 % KI 92,3, 99,5], ettårig OS var 100 [95 % KI 100, 100] i denne studien.

ALL-pasienter som var overfølsomme for naturlig *E. coli* L-asparaginase

Seks åpne studier evaluerte Oncaspar ved tilbakefall av / refraktære hematologiske sykdommer. I disse studiene ble totalt 94 pasienter med en ALL-diagnose med en tidligere klinisk allergisk reaksjon på naturlig *E. coli* L-asparaginase eksponert for Oncaspar. Én pasient fikk Oncaspar-doser på 250 og 500 enheter/m^2 BSA intravenøst. De gjenværende pasientene ble behandlet med 2000 eller 2500 E/m^2 BSA administrert intramuskulært eller intravenøst. Pasientene fikk Oncaspar som det eneste midlet eller sammen med kjemoterapi med flere midler. Fra fem analyserte studier basert på 65 ALL-pasienter som ble eksponert for Oncaspar ved bruk av høyeste terapeutiske respons under hele studien, ble fullstendig remisjon samlet sett observert hos 30 pasienter (46 %), delvis remisjon hos 7 pasienter (11 %) og hematologisk forbedring hos 1 pasient (2 %). I den andre studien med 29 overfølsomme ALL-pasienter som ble eksponert for Oncaspar, ble 11 pasienter evaluert for respons under induksjon. Av disse oppnådde 3 pasienter (27 %) fullstendig remisjon, 1 pasient (9 %) hadde delvis remisjon, 1 pasient (9 %) fikk hematologisk forbedring, og 2 pasienter (18 %) fikk terapeutisk effekt. Den terapeutiske effekten ble definert som en klinisk forbedring som ikke oppfyller kriteriene for andre fordelaktige resultater. Under opprettholdelsesfasen ble 19 pasienter evaluert. 17 av pasientene (89 %) oppnådde fullstendig remisjon, mens 1 pasient (5 %) hadde terapeutisk effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper av Oncaspar var basert på asparaginaseaktivitet målt ved en enzymatisk analyse etter i.m. (CCG-1962) og i.v. administrering (AALL07P4, DFCI 11-001).

I studie CCG-1962 nådde gjennomsnittlig asparaginaseaktivitet en toppverdi på 1 E/ml på dag 5 etter injeksjonen. Gjennomsnittlig halveringstid etter absorpsjon fra injeksjonsstedet var 1,7 dager og

elimineringshalveringstiden var 5,5 dager. Distribusjonsvolumet ved steady-state og clearance ble beregnet til henholdsvis 1,86 l/m² og 0,169 l/m² per dag.

I studie AALL07P4 ble PK-parametre etter en enkeltdose i.v. på 2500 E/m² under induksjon beregnet ved ikke-kompartimentell PK-analyse fra sekvensielle plasmaprøver og er fremstilt i tabell 3 (se pkt. 5.1). C_{max} og AUC for Oncaspar tenderte til å være lavere hos menn, individer med høyere BMI og individer > 10 år. Etter en enkeltdose i.v. med Oncaspar 2500 E/m² under induksjon, ble asparaginaseaktivitet ≥ 0,1 E/ml opprettholdt i opptil 18 dager etter dosering hos 95,3 % av pasientene.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametre etter en enkeltdose i.v. med Oncaspar 2500 E/m² BSA under induksjon (N=47, studie AALL07P4)

PK-parametre	Aritmetisk gjennomsnitt (SD)
C _{max} (mE/ml)*	1638 (459,1)
t _{max} (timer)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mE·dag/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mE·dag/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (dager) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dag) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 evaluerbare pasienter

[†] Median (10., 90. persentiler)

[‡] N= 46 evaluerbare pasienter

I studie DFCI 11-001 ble evaluering av asparaginaseaktivitet utført etter en enkeltdose i.v. med Oncaspar 2500 E/m² BSA under induksjon, og annenhver uke under postinduksjon (se pkt. 5.1). Under induksjon ble plasmasparaginaseaktivitet ≥ 0,1 E/ml opprettholdt hos 93,5 % av pasientene 18 dager etter administrering. Under postinduksjonsfasen ble nadir asparaginaseaktivitet over 0,4 E/ml opprettholdt hos 100 % av pasientene fra uke 7 frem til uke 25. Disse resultatene indikerer at når Oncaspar 2500 E/m² BSA administreres som enkelte og gjentatte doser annenhver uke, opprettholdes klinisk relevant asparaginaseaktivitet gjennom hele doseringsintervallet (dvs. to uker).

Pasienter med nylig diagnostisert ALL fikk en enkelt i.m. injeksjon av Oncaspar (2500 E/m² BSA) eller naturlig asparaginase fra *E. coli* (25 000 E/m² BSA) eller fra *Erwinia* (25 000 E/m² BSA). Halveringstiden for plasmaeliminering av Oncaspar var statistisk signifikant lenger (5,7 dager) enn halveringstiden for plasmaeliminering av de naturlige asparaginasene fra *E. coli* (1,3 dager) og *Erwinia* (0,65 dager). Umiddelbar celledød for leukemiske celler *in vivo*, målt ved rodaminfluorescens, var den samme for alle tre L-asparaginasepreparatene.

ALL-pasienter med flere tilbakefall ble behandlet med enten Oncaspar eller med naturlig asparaginase fra *E. coli* som en del av en induksjonsbehandling. Oncaspar ble gitt i.m. ved en dose på 2500 E/m² BSA på dag 1 og 15 av induksjonen. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for Oncaspar var 8 dager hos ikke-overfølsomme pasienter (AUC 10,35 E/ml/dag), og 2,7 dager hos overfølsomme pasienter (AUC 3,52 E/ml/dag).

Spesifikke populasjoner

De kontrollerte studiene var ikke utformet for å formelt evaluere farmakokinetikken til Oncaspar i spesifikke populasjoner. En populasjonsfarmakokinetisk vurdering av Oncaspar basert på data fra studiene AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) og CCG-1962 (i.m.) identifiserte at clearance (lineær og mettbart) økte omtrent proporsjonalt med BSA, og distribusjonsvolumet økte noe mer proporsjonalt med BSA. Ingen statistisk signifikante forskjeller i PK-egenskaper mellom menn og kvinner ble identifisert i denne analysen.

Effekt av nedsatt nyre- og leverfunksjon på PK for Oncaspar har ikke blitt evaluert. Ettersom pegaspargase er et protein med en høy molekylvekt, skilles det ikke ut via nyrene, og ingen endring i farmakokinetikken til Oncaspar hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes.

Siden proteolytiske enzymer som er ansvarlige for Oncaspar-metabolisme finnes i alle vev, er den eksakte rollen til leveren ukjent. En eventuell nedgang i leverfunksjon forventes imidlertid ikke å medføre klinisk relevante problemer ved bruk av Oncaspar.

Det foreligger ingen tilgjengelige data for eldre pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Bare svært høye doser av pegaspargase gitt til mus intraperitonealt som en enkeltdose (25 000 – 100 000 E/kg kroppsvekt) førte til at 14 % av alle behandlede mus døde. Lett levertoksitet ble observert med de samme dosene. Bivirkningene var tap av kroppsvekt, piloereksjon og redusert aktivitet. Redusert miltvekt kan være et tegn på potensielle immunsuppressive effekter av behandlingen.

Pegaspargase ble godt tolerert både hos rotter og hunder ved intravenøs administrering i én dose på opptil 500 E/kg kroppsvekt.

Toksitet ved gjentatt dosering

En 4-ukers studie hos rotter behandlet med en dose pegaspargase på 400 E/kg/dag intraperitonealt resulterte i redusert fôrintak og kroppsvekt sammenlignet med kontrollgruppen.

En 3-måneders studie av pegaspargase hos mus ved doser på opptil 500 E/kg intraperitonealt eller intramuskulært resulterte i små hepatocellulære endringer bare ved høyeste intraperitoneale dose.

En midlertidig suppresjon i kroppsvektøkning og en midlertidig reduksjon i totalt antall leukocytter ble observert hos hunder som ble behandlet med pegaspargase 1200 E/kg ukentlig i 2 uker. Økt glutamatpyruvat-transaminase-aktivitet i serum forekom også hos én av fire hunder.

Immunogenitet

Ingen immunogenisk respons ble oppdaget i en 12-ukers studie hos mus som fikk administrert pegaspargase ukentlig ved en dose på 10,5 E/mus intramuskulært eller intraperitonealt.

Reproduksjonstoksitet

Ingen studier av reproduksjonstoksitet ble gjennomført med pegaspargase.

Embryotoksitetsstudier med L-asparaginase har gitt evidens for teratogent potensial hos rotter behandlet fra dag 6 til 15 av drektigheten med et NOEL-nivå (no observed effect level) for teratogene effekter på 300 E/kg intravenøst. Hos kaniner induserte doser på 50 eller 100 E/kg intravenøst på dag 8 og 9 av drektigheten levedyktige fostre med medfødte misdannelser: Ingen NOEL ble fastslått. Flere misdannelser og embryoletale effekter ble observert med doser i det terapeutiske området. Undersøkelser av effekten på fertilitet samt peri- og postnatal utvikling ble ikke utført.

Karsinogenitet, mutagenitet, fertilitet

Langtidsundersøkelser av karsinogenitet eller studier av effekten på fertilitet hos dyr ble ikke utført med pegaspargase.

Pegaspargase var ikke mutagent i Ames-testen, der det ble benyttet *Salmonella typhimurium*-stammer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

8 måneder

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den fortynnede oppløsningen er påvist i 48 timer under 2 °C – 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med gummipropp og en aluminiumsforsegling med avtagbar hette.

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan forårsake irritasjon ved kontakt. Oppløsningen må derfor håndteres og administreres med særskilt forsiktighet. Innånding av damp og kontakt med hud og slimhinner, spesielt øynene, må unngås. Ved kontakt må du skylle med en rikelig mengde vann i minst 15 minutter.

Oppløsningen kan fortynnes med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før intravenøs injeksjon (se pkt. 4.2).

Skal ikke brukes hvis oppløsningen er grumsete, eller det har dannet seg bunnfall.
Skal ikke ristes.

Oncaspar er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1070/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oncaspar 750 E/ml pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 3750 enheter (E)** pegaspargase*.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 750 E pegaspargase (750 E/ml).

* Virkestoffet er et kovalent konjugat av *Escherichia coli*-derivert L-asparaginase med monometoksyppolyetylenglykol.

** Én enhet er definert som antallet enzymer som kreves for å frigjøre 1 mikromol ammoniakk per minutt ved pH 7,3 og 37 °C.

Styrken til dette legemidlet må ikke sammenlignes med styrken til et annet pegylert eller ikke-pegylert protein i samme terapeutiske klasse. For ytterligere informasjon, se pkt. 5.1.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til offwhite pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Oncaspar er indisert som en komponent i antineoplastisk kombinasjonsbehandling ved akutt lymfatisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter fra fødsel til 18 år og hos voksne pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Oncaspar skal foreskrives og administreres av leger og/eller helsepersonell med erfaring i bruk av antineoplastiske midler. Det skal bare gis på et sykehus der egnet gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig. Pasienter bør overvåkes og observeres nøye for bivirkninger gjennom hele administreringsperioden (se pkt. 4.4).

Dosering

Oncaspar blir vanligvis administrert som en del av kombinasjonsprotokoller for kjemoterapi med andre antineoplastiske midler (se også pkt. 4.5).

Pediatriske pasienter og voksne ≤ 21 år

Den anbefalte dosen hos pasienter med et kroppsoverflateareal (BSA) på $\geq 0,6 \text{ m}^2$ og som er ≤ 21 år, er 2500 E pegaspargase (tilsvarende 3,3 ml Oncaspar) / m^2 kroppsoverflateareal per 14 dager.

Barn med et kroppsoverflateareal på $< 0,6 \text{ m}^2$ skal få 82,5 E pegaspargase (tilsvarende 0,1 ml Oncaspar) / kg kroppsvekt per 14 dager.

Voksne > 21 år

Med mindre annet er foreskrevet, er den anbefalte doseringen hos voksne i alderen > 21 år 2000 E pegaspargase (tilsvarende 2,67 ml Oncaspar) / m² kroppsoverflateareal per 14 dager.

Behandlingen kan overvåkes på grunnlag av basisaktiviteten til serumasparaginase målt før neste administrering av pegaspargase. Hvis asparaginaseaktivitetsverdien ikke når ønsket nivå, kan bytte til et annet asparaginasepreparat vurderes (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom pegaspargase er et protein med høy molekylvekt, skilles det ikke ut via nyrene, og ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Begrensede data er tilgjengelige for pasienter over 65 år.

Administrasjonsmåte

Oncaspar kan gis ved intramuskulær (i.m.) injeksjon eller intravenøs (i.v.) infusjon.

For mindre volum er den foretrukne administrasjonsmåten intramuskulært. Når Oncaspar gis ved intramuskulær injeksjon, skal volumet injisert på ett sted ikke overstige 2 ml hos barn og ungdom og 3 ml hos voksne. Hvis høyere volum gis, må dosen deles opp og gis på flere injeksjonssteder.

Intravenøs infusjon av Oncaspar gis vanligvis over en periode på 1 til 2 timer i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.

Den fortynnete oppløsningen kan gis sammen med en infusjon som allerede er i gang med enten natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Ikke infunder andre legemidler gjennom samme intravenøse slange under administrering av Oncaspar.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Alvorlig nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 3 ganger øvre normalgrense (ULN), transaminaser > 10 ganger ULN).

Tidligere alvorlig trombose ved tidligere L-asparaginasebehandling.

Tidligere pankreatitt, inkludert pankreatitt relatert til tidligere L-asparaginasebehandling (se pkt. 4.4).

Tidligere alvorlige blødningstilfeller ved tidligere L-asparaginasebehandling (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det anbefales på det sterkeste at legemidlets navn og produksjonsnummer (lot) registreres hver gang Oncaspar gis til en pasient, for å knytte pasient og produksjonsnummer sammen.

Asparaginaseantistoffer

Anti-asparaginase-antistoffer kan være assosiert med lave nivåer av asparaginaseaktivitet på grunn av den potensielt nøytraliserende aktiviteten til slike antistoffer. I slike tilfeller bør overgang til et annet asparaginasepreparat vurderes.

Måling av asparaginaseaktivitetsnivået i serum eller plasma kan utføres for å utelukke en akselerert reduksjon av asparaginaseaktivitet.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner overfor pegaspargase, inkludert livstruende anafylaksi, kan oppstå under behandling, inkludert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor *E. coli*-avledede aspariginaseformuleringer. Andre overfølsomhetsreaksjoner kan omfatte angioødem, hevelse i lepper, hevelse i øyet, erytem, redusert blodtrykk, bronkospasme, dyspné, kløe og utslett (se pkt. 4.3 og 4.8).

Som et rutinemessig sikkerhetstiltak bør pasienten overvåkes i én time etter administrering: gjenopplivingsutstyr og andre egnede midler for behandling av anafylaksi skal være tilgjengelig (epinefrin, oksygen, intravenøse steroider osv.). Oncaspar må seponeres hos pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3 og 4.8). Avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad er administrasjon av antihistaminer, kortikosteroider og muligens vasopressorer indisert som et mottiltak.

Pankreaseffekter

Pankreatitt, inkludert hemorragisk eller nekrotiserende pankreatitt med dødelige utfall, er rapportert hos pasienter som fikk Oncaspar (se pkt. 4.8).

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på pankreatitt, som kan bli dødelige dersom de ikke behandles.

Oncaspar skal seponeres dersom det er mistanke om pankreatitt. Hvis pankreatitt er bekreftet, skal Oncasparbehandlingen ikke fortsettes.

Serumamylase og/eller -lipasenivåer skal overvåkes ofte for å identifisere tidlige tegn på pankreasinflammasjon. Siden nedsatt glukosetoleranse kan oppstå ved samtidig bruk av Oncaspar og prednison, må blodsukkernivået overvåkes.

Koagulopati

Alvorlige trombotiske hendelser, inkludert sagittal sinustrombose, kan oppstå hos pasienter som får pegaspargase (se pkt. 4.8). Oncaspar må seponeres hos pasienter med alvorlige trombotiske hendelser.

Økt protrombintid (PT), økt delvis tromboplastintid (TOS) og hypofibrinogenemi kan oppstå hos pasienter som får pegaspargase. Koaguleringsparametere må overvåkes ved baseline og regelmessig under og etter behandling, spesielt når andre legemidler med koagulasjonshemmende effekter brukes samtidig, som acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (se pkt. 4.5), eller ved samtidig behandling med kjemoterapi inkludert metotreksat, daunorubicin og kortikosteroider. Ved en markert nedgang i fibrinogen eller antitrombin III-mangel (ATIII) bør egnet substitusjonsbehandling overveies.

Levereffekter

Kombinasjonsbehandling med Oncaspar og andre hepatotoksiske produkter kan resultere i alvorlig levertoksisitet.

Forsiktighet må utvises når Oncaspar gis i kombinasjon med levertoksiske produkter, spesielt ved tidligere nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for endringer i leverfunksjonsparametre.

Det er en mulig økt risiko for levertoksisitet hos pasienter med Philadelphia-kromosom, hvis behandling med tyrosinkinasehemmere (f.eks. imatinib) kombineres med L-aspariginasebehandling. Dette må derfor tas hensyn til når bruk av Oncaspar vurderes hos denne pasientpopulasjonen.

På grunn av risikoen for hyperbilirubinemi anbefales det å overvåke bilirubinnivået ved baseline og før hver dose.

Effekter på sentralnervesystemet

Kombinasjonsbehandling med Oncaspar kan medføre toksisitet i sentralnervesystemet. Tilfeller av encefalopati (inkludert reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom) er rapportert (se pkt. 4.8).

Oncaspar kan forårsake sentralnervøse tegn og symptomer, slik som somnolens, forvirring, kramper. Pasienter bør overvåkes nøye for slike symptomer, særlig hvis Oncaspar brukes sammen med nevrotoksiske produkter (som vinkristin og metotreksat, se pkt. 4.5).

Myelosuppresjon

Pegaspargase kan forårsake myelosuppresjon, enten direkte eller indirekte (ved å endre myelosuppressive effekter av andre midler slik som metotreksat eller 6-merkaptopurin). Bruk av Oncaspar kan derfor øke risikoen for infeksjoner.

Nedgangen i antallet sirkulerende lymfoblaster er ofte ganske merkbar, og normale eller lave leukocytantall blir ofte observert i løpet av de første dagene etter oppstart av behandling. Dette kan være assosiert med en markert økning i serumurinsyrenivå. Urinsyrenefropati kan utvikles. For å overvåke den terapeutiske effekten må perifer blodprosent og pasientens benmarg overvåkes nøye.

Hyperammonemi

Asparaginase fasiliterer rask omdannelse av asparagin og glutamin til asparaginsyre og glutaminsyre, med ammoniakk som delt biprodukt fra begge reaksjoner (se pkt. 5.1). Intravenøs administrering av asparaginase kan derfor føre til at serumnivåene av ammoniakk øker kraftig etter administrering.

Symptomer på hyperammonemi er ofte naturlig forbigående og kan omfatte: kvalme, oppkast, hodepine, svimmelhet og utslett. I alvorlige tilfeller kan encefalopati utvikles med eller uten redusert leverfunksjon, særlig hos eldre voksne, noe som kan være livstruende eller dødelig. Hvis symptomer på hyperammonemi forekommer, bør ammoniakknivåene overvåkes nøye.

Prevensjon

Effektiv ikke-oral prevensjon må brukes under behandling og i minst 6 måneder etter seponering av Oncaspar. Siden en indirekte interaksjon mellom orale prevensjonsmidler og pegaspargase ikke kan utelukkes, anses bruk av oral prevensjon ikke som en akseptabel prevensjonsmetode (se pkt. 4.5 og 4.6).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nedgangen i serumproteiner forårsaket av pegaspargase kan øke toksisiteten til andre legemidler som er proteinbundne.

Ved å hemme proteinsyntese og celledeling kan pegaspargase i tillegg forstyrre virkningsmekanismen til andre stoffer som krever celledeling for å ha effekt, f.eks. metotreksat.

Metotreksat og cytarabin kan interagere med Oncaspar på ulike måter. Når de administreres først kan de øke effekten til pegaspargase synergistisk. Hvis disse stoffene gis senere, kan effekten av Oncaspar bli svekket antagonistisk.

Pegaspargase kan forstyrre metabolisme og clearance av andre legemidler, basert på dets effekter på proteinsyntese og leverfunksjon, samt fra kombinert bruk med andre kjemoterapeutika som er kjent for å interagere med CYP-enzymmer.

Bruk av Oncaspar kan føre til fluktuerende koaguleringsfaktorer. Dette kan fremme en tendens til blødning og/eller trombose. Det må derfor utvises forsiktighet når antikoagulanter som kumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler gis samtidig, eller når samtidig behandling med kjemoterapi inkludert metotreksat, daunorubicin, kortikosteroider administreres.

Når glukokortikoider (f.eks. prednison) og pegaspargase gis på samme tid, kan endringer i koaguleringsparametere (f.eks. fall i fibrinogen og antitrombin III-mangel, ATIII) være mer fremtredende.

Umiddelbart foregående eller samtidig behandling med vinkristin kan øke toksisiteten til pegaspargase. Administrering av Oncaspar før vinkristin kan øke nevrotoksisiteten av vinkristin. Derfor bør vinkristin gis minst 12 timer før administrering av Oncaspar for å minimere toksisitet.

En indirekte interaksjon kan ikke utelukkes mellom pegaspargase og orale prevensjonsmidler på grunn av pegaspargases levertoksitet som kan redusere leverclearance av orale prevensjonsmidler. Samtidig bruk av Oncaspar og oral prevensjon er derfor ikke anbefalt. En annen metode enn oral prevensjon må brukes hos kvinner som kan bli gravide (se pkt. 4.4 og 4.6).

Samtidig vaksinerings med levende vaksiner kan øke risikoen for alvorlige infeksjoner som kan tilskrives den immunsuppressive effekten til pegaspargase, nærværet av den underliggende sykdommen samt den kombinerte kjemoterapien (se pkt. 4.4). Vaksinasjon med levende vaksiner må derfor gis tidligst 3 måneder etter opphør av hele den antileukemiske behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos menn og kvinner

Menn og kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter seponering av Oncaspar. Siden en indirekte interaksjon mellom orale prevensjonsmidler og pegaspargase ikke kan utelukkes, anses orale prevensjonsmidler ikke som tilstrekkelig sikre i en slik klinisk situasjon. Hos kvinner som kan bli gravide må det brukes en annen metode enn orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

For gravide kvinner foreligger det begrensede data i forbindelse med bruk av L-asparaginase, og ingen data ved bruk av Oncaspar. Ingen reproduksjonsstudier med pegaspargase til dyr har blitt utført, men studier av L-asparaginase til dyr har vist teratogenitet (se pkt. 5.3). På grunn av dette samt de farmakologiske egenskapene skal Oncaspar ikke brukes under graviditet, med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med pegaspargase.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt pegaspargase utskilles i morsmelk hos mennesker. Basert på de farmakologiske egenskapene kan en eventuell risiko for nyfødte/spedbarn som ammes ikke utelukkes. Som et sikkerhetstiltak bør amming avbrytes under behandling med Oncaspar, og bør ikke gjenopptas før etter seponering av Oncaspar.

Fertilitet

Ingen studier av effekten av pegaspargase på fertilitet har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Oncaspar har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med Oncaspar sammen med andre kjemoterapeutiske legemidler: somnolens, forvirring, svimmelhet, synkope, krampeanfoll.

Pasientene bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner når de får Oncaspar dersom de opplever disse eller andre bivirkninger som kan svekke deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene som beskrives i dette punktet, er avledet fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring av Oncaspar hos ALL-pasienter. Sikkerhetsprofilen er basert på randomiserte,

kontrollerte, prospektive, åpne multisenterstudier med Oncaspar i doser på 2500 E/m² administrert intravenøst som en komparativ behandling (studiene DFCI 11-001 og AALL07P4). I tillegg ble Oncaspar-studier der intramuskulær administreringsmåte var brukt (studiene CCG-1962 og CCG-1991) også vurdert for å bestemme sikkerhetsprofilen (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene med Oncaspar (observert i minst 2 studier med en hyppighet på > 10 %) inkluderte: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt bilirubin i blodet, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, hypertriglyseridemi, hyperglykemi og febril nøytropeni.

De vanligste, alvorlige bivirkningene med Oncaspar (grad 3 eller 4) observert i studiene DFCI 11-001 og AALL07P4 med en frekvens på > 5 % inkluderte: økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt bilirubin i blodet, febril nøytropeni, hyperglykemi, økt lipase og pankreatitt.

Bivirkningstabell

Bivirkninger og deres hyppighet er rapportert i tabell 1. Hyppigheten av bivirkninger er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert ved behandling med Oncaspar

MedDRA standard organklassesystem	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige: febril nøytropeni Vanlige: anemi, koagulapati Ikke kjent: benmargssvikt
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: pankreatitt, diaré, abdominale smerter, kvalme Vanlige: oppkast, stomatitt, ascites Sjeldne: nekrotiserende pankreatitt, hemoragisk pankreatitt Ikke kjent: pankreatisk pseudocyste, parotitt*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent: pyreksi
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige: hepatoksisitet, fettlever Sjeldne: hepatisk nekrose, gulsott, kolestase, leversvikt
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige: overfølsomhet, urtikaria, anafylaktisk reaksjon Ikke kjent: toksisk epidermal nekrolyse*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: infeksjoner, sepsis
Undersøkelser	Svært vanlige: vektreduksjon, hypoalbuminemi, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, hypertriglyceridemi, redusert fibrinogen i blodet, økt lipase, økt amylase, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, økt bilirubin i blodet Vanlige: forlenget protrombintid, økt INR, hypokalemi, økt blodkolesterol, hypofibrinogenemi, økt gamma-glutamyltransferase Ikke kjent: økt nivå av urea i blodet, anti-pegaspargase-antistoffer, redusert nøytrofilitall, redusert blodplateantall, hyperammonemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige: redusert appetitt, hyperglykemi Vanlige: hyperlipidemi, hyperkolesterolemi Ikke kjent: diabetisk ketoacidose, hypoglykemi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: smerter i ekstremiteter

MedDRA standard organklassesystem	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: anfall, perifer motorisk nevropati, synkope Sjeldne: reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom Ikke kjent: somnolens, tremor*
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent: forvirret tilstand
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent: akutt nyresvikt*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: hypoksi
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige: utslett
Karsykdommer	Svært vanlig: embolisme** Vanlige: trombose*** Ikke kjent: cerebrovaskulær hendelse, blødning, superior sagittal sinustrombose

*Bivirkninger observert med andre asparaginaser i klassen

** Tilfeller av lungeemboli, venetrombose, venetrombose i ekstremiteter og overflattisk tromboflebitt ble observert i DFCI 11-001

***Forklaring: CNS-trombose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger har vært observert i forbindelse med asparaginasebehandling.

Selv om de ikke er spesifikt forbundet med bruk av pegaspargase, kan de forekomme ved bruk av Oncaspar.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Oncaspar kan forårsake lett til moderat myelosuppresjon, og alle tre blodcellelinjer kan påvirkes.

Omtrent halvparten av alle alvorlige hemoragi- og trombose tilfeller påvirker blodkar i cerebrum og kan f.eks. føre til hjerneslag, anfall, hodepine eller tap av bevissthet.

Nevrologiske sykdommer

Oncaspar kan føre til dysfunksjoner i sentralnervesystemet som manifesteres som kramper, og sjeldnere forvirringstilstand samt somnolens (lett svekket bevissthet).

I sjeldne tilfeller kan reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS/PRES) forekomme.

I svært sjeldne tilfeller har lett skjelving i fingrene blitt beskrevet.

Gastrointestinale sykdommer

Omtrent halvparten av pasientene utvikler lette til moderate gastrointestinale reaksjoner som tap av appetitt, kvalme, oppkast, abdominale kramper, diaré og vekttap.

Akutt pankreatitt er vanlig. Det har vært isolerte rapporter om dannelse av pseudocyster (opptil fire måneder etter siste behandling).

Hemoragisk eller nekrotiserende pankreatitt forekommer sjelden. Ett tilfelle av pankreatitt med samtidig akutt parotitt har blitt beskrevet i forbindelse med L-asparaginasebehandling. I enkelte tilfeller ble hemoragisk eller nekrotiserende pankreatitt med fatalt utfall rapportert.

Nivået av serumamylase kan stige under og også etter behandling med Oncaspar.

Sykdommer i nyre og urinveier

Akutt nyresvikt kan utvikles i sjeldne tilfeller under behandling med regimer som omfatter L-asparaginase.

Hud- og underhudssykdommer

Allergiske reaksjoner kan manifesteres i huden. Ett tilfelle av toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) har blitt beskrevet i tilknytning til L-asparaginase.

Endokrine sykdommer

Endringer i endokrin pankreasfunksjon er en vanlig observasjon og uttrykkes i form av unormal glukosemetabolisme. Både diabetisk ketoacidose og hyperosmolar hyperglykemi har blitt beskrevet. Disse responderer vanligvis på administrasjon av insulin.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

En endring i serumlipidnivået ble observert, og endringer i serumlipidverdier, i de fleste tilfeller uten kliniske symptomer, er svært vanlige.

En økning i serumurea forekommer regelmessig, er doseuavhengig og nesten alltid et tegn på prerenal metabolsk ubalanse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Pyreksi kan oppstå etter injeksjon. Denne avtar vanligvis spontant.

Forstyrrelser i immunsystemet

Spesifikke antistoffer mot pegaspargase har blitt registrert. I sjeldne tilfeller ble de assosiert med overfølsomhetsreaksjoner. Nøytraliserende antistoffer som reduserte den kliniske effekten ble også registrert.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor Oncaspar, inkludert livstruende anafylaksi, angioødem, hevelse i lepper, hevelse i øyet, erytem, redusert blodtrykk, bronkospasme, dyspné, kløe og utslett, kan oppstå under behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Endring av leverparametere er vanlig. En doseuavhengig økning i serumtransaminaser og serumbilirubin blir vanligvis observert.

Fettlever observeres svært hyppig. Det har vært sjeldne rapporter om kolestase, ikterus, levercellenekrose og leversvikt med fatalt utfall.

Svekket proteinsyntese kan føre til en nedgang i serumproteiner. Det forekommer en doseuavhengig reduksjon av serumalbuminnivå hos de fleste pasienter under behandlingen.

Typen bivirkninger av Oncaspar ligner bivirkningene av naturlig ikke-pegylert L-asparaginase (f.eks. naturlig *E. coli*-asparaginase).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har vært rapportert utilsiktet overdosering med Oncaspar. Etter overdosen ble økt nivå av leverenzymene, utslett og hyperbilirubinemi observert. Det finnes ingen spesifikk farmakologisk behandling mot overdosering. Ved overdosering må pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og behandles hensiktsmessig med symptomatisk og støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01X X24

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til L-asparaginase er den enzymatiske spaltningen av aminosyren L-asparagin til aspartinsyre og ammoniakk. Nedbryting av L-asparagin i blod resulterer i hemming av proteinsyntese, DNA-syntese og RNA-syntese, spesielt i leukemiske blastceller som ikke kan syntetisere L-asparagin og dermed gjennomgår apoptose.

Normale celler kan i motsetning syntetisere L-asparagin og blir mindre påvirket av den raske nedbrytningen under behandling med enzymet L-asparaginase. Pegyleringen endrer ikke de enzymatiske egenskapene til L-asparaginase, men den påvirker farmakokinetikken og immunogeniteten til enzymet.

Farmakodynamiske effekter

Den anti-leukemiske virkningen til L-asparaginase er knyttet til en vedvarende nedbryting av L-asparagin i blod og cerebrospinalvæske (CSF). Den farmakodynamiske (PD) effekten av Oncaspar ble vurdert etter i.m.- (studie CCG-1962) og i.v.-administrasjon (AALL07P4).

I studie CCG-1962, ble PD-effekter av Oncaspar vurdert gjennom serielle målinger av asparagin i serum (n=57) og CSF (n=50) hos nylig diagnostiserte pediatriske pasienter med ALL med standardrisiko, som fikk tre intramuskulære doser av Oncaspar (2500 enheter/m² BSA), én hver under induksjon og to under forsinkede intensiviseringsbehandlingsfaser. En reduksjon av asparaginkonsentrasjonen i serum var tydelig ved dag 4 etter den første induksjonsdosen og oppnådde et tilsynelatende nadir innen dag 10 etter dosen. Asparaginkonsentrasjoner i serum på ca. 1 mikroM ble opprettholdt i ca. 3 uker. Asparaginkonsentrasjonen falt til < 3 mikroM når asparaginaseaktivitet var > 0,1 E/ml. CSF-asparagin på 2,3 mikroM før behandling falt til 1,1 mikroM på dag 7 og 0,6 mikroM på dag 28 av induksjonen (se Klinisk effekt og sikkerhet).

I studien AALL07P4 ble PD-effekten av Oncaspar vurdert hos 47 evaluerbare pasienter med høyrisiko B-precursor ALL som fikk Oncaspar i.v. i doser på 2500 E/m² BSA under induksjons- og konsolideringsfasene. Plasma L-asparaginkonsentrasjonene ble redusert til under kvantifiseringsgrensen innen 24 timer etter induksjon og første konsolideringsdose av Oncaspar, og reduksjonen ble opprettholdt i omtrent to uker. CSF-asparaginkonsentrasjoner ble redusert innen dag 4 etter induksjonsdosen, og forble i stor grad ikke-kvantifiserbare til dag 18 etter dosering.

Basert på resultater fra disse to studiene, gir en Oncaspardose på 2500 E/m² BSA administrert i.m. (CCG-1962) og i.v. (AALL07P4) opprettholdelse av L-asparaginreduksjon i ca. to uker etter dosering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til Oncaspar ble evaluert på grunnlag av tre kliniske studier med Oncaspar injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning ved førstelinjebehandling av ALL: Studie CCG-1962 hos ALL-pasienter med standard risiko, studie AALL07P4 hos ALL-pasienter med høy risiko, studie DFCI 11-001 inkluderte både standard og høyrisiko ALL-pasienter.

Effekten til Oncaspar på ALL hos pasienter med tilbakefall / refraktær sykdom og tidligere klinisk allergisk reaksjon på naturlig *E. coli* L-asparaginase var basert på et utvalg av 94 pasienter fra seks åpne studier [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 og ASP-001C/003C].

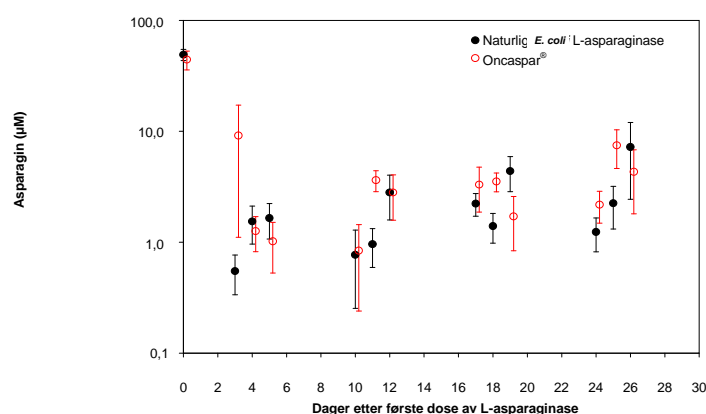
Førstelinje (ALL-pasienter ikke-overfølsomme for naturlig *E. coli* L-asparaginase)

Sikkerheten og effekten av Oncaspar ble evaluert i en åpen, randomisert, aktivt kontrollert studie med flere sentre (studie CCG-1962). I denne studien ble 118 pediatriske pasienter i alderen 1 til 9 år med tidligere ubehandlet ALL med standardrisiko randomisert 1:1 til Oncaspar eller naturlig *E. coli* L-asparaginase som en del av kombinasjonsbehandling. Oncaspar ble administrert intramuskulært ved en dose på 2500 enheter/m² BSA på dag 3 av den 4 uker lange induksjonsfasen, og på dag 3 av hver av to 8 uker lange forsinkede intensiviseringsfaser (DI). Naturlig *E. coli* L-asparaginase ble administrert intramuskulært ved en dose på 6000 enheter/m² BSA tre ganger ukentlig i totalt 9 doser under induksjon og i totalt 6 doser under hver forsinkede intensiviseringsfase.

Den primære fastsettelsen av effekten var basert på demonstrasjon av lignende asparaginnedbryting (omfang og varighet) i Oncaspar-studiearmen og studiearmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase. Det protokollspesifiserte målet var oppnåelse av asparaginnedbryting til en serumkonsentrasjon på ≤ 1 mikroM. Andelen av pasienter med dette nivået av nedbryting var lik mellom de 2 studiearmene under alle 3 behandlingsfasene ved protokollspesifiserte tidspunkter.

I alle fasene av behandlingen ble serumasparaginkonsentrasjoner redusert innen 4 dager etter den første dosen av asparaginase i behandlingsfasen, og de forble lave i ca. 3 uker for både Oncaspar-studiearmen og studiearmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase. Serumasparaginkonsentrasjoner under induksjonsfasen er vist i figur 1. Mønstre av serumasparaginnedbryting i de 2 forsinkede intensiveringsfasene tilsvarer mønsteret av serumasparaginnedbryting i induksjonsfasen.

Figur 1: Gjennomsnittlig (\pm standardfeil) serumasparaginnivå under induksjonsfasen i studie CCG-1962



Merk: Oncaspar (2500 enheter/m² BSA intramuskulært) ble administrert på dag 3 av den 4 uker lange induksjonsfasen. Naturlig *E. coli* L-asparaginase (6000 enheter/m² BSA intramuskulært) ble administrert 3 ganger ukentlig i 9 doser under induksjon.

CSF-asparaginkonsentrasjonen ble bestemt hos 50 pasienter under induksjonsfasen. CSF-asparaginnivået ble redusert fra en gjennomsnittlig konsentrasjon før behandlingen på 3,1 mikroM til 1,7 mikroM på dag 4 ± 1 og 1,5 mikroM ved 25 ± 1 dag etter administrasjon av Oncaspar. Disse funnene tilsvarer det som ble observert i behandlingsarmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase.

Hendelsesfri overlevelse (EFS) for Oncaspar-studiearmen og studiearmen for naturlig *E. coli* L-asparaginase er oppsummert i tabell 2. Studie CCG-1962 ble ikke designet for å evaluere forskjeller i EFS-frekvenser.

Tabell 2: Hendelsesfri overlevelsesfrekvens etter 3, 5 og 7 år (studie CCG-1962)

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

I studie CCG-1962 var de vanligste bivirkningene infeksjoner, inkludert to livstruende infeksjoner (1 pasient i hver arm). Generelt sett var forekomsten og typen bivirkninger av klasse 3 og 4 tilsvarende

for de to behandlingsgruppene. To pasienter i Oncaspar-armen hadde allergiske reaksjoner under forsinket intensivering (DI) DI nr. 1 (allergisk reaksjon klasse 1 og elveblest klasse 3).

En pilotstudie ble gjennomført for nylig diagnostiserte pasienter fra 1 til < 31 år med høyrisiko B-precursor ALL (studie AALL07P4). Dette var en åpen, kontrollert, randomisert studie som sammenlignet et pegylert asparaginase-utprøvningspreparat med Oncaspar som én komponent av kjemoterapi med flere midler i førstelinjebehandling av ALL. Kriteriene for hvite blodlegemer (WBC) var: a) alder 1–10 år: $WBC \geq 50\,000$ /mikroliter; b) alder 10–30 år: Alle WBC; c) tidligere steroidebehandling: Alle WBC. Pasientene fikk ikke motta cytotoxisk kjemoterapi på forhånd med unntak av steroider og intratekalt cytarabin. Totalt 166 pasienter ble inkludert i denne studien. Femtifire (54) pasienter ble randomisert til behandling med 2500 E/m² BSA Oncaspar, og 111 pasienter ble randomisert til pegylert asparaginase-utprøvningspreparatet. Oncaspar ble administrert intravenøst ved en dose på 2500 enheter/m² BSA under induksjon, konsolidering, forsinket intensivering og midlertidige opprettholdelsesfaser hos pasienter med ALL med høy risiko som fikk forsterket Berlin-Frankfurt-Münster-terapi. Prosentandelen av pasienter i Oncaspar-behandlingsarmen med negativ status for evaluerbar minimal restsykdom (MRD) (< 0,1 % leukemiceller i benmargen) på dag 29 av induksjonen var 80 % (40/50). Etter 4 år var EFS og total overlevelsesrate (OS) for Oncaspar-behandlingsarmen henholdsvis 81,8 % [95 % KI 62,9–91,7 %] og 90,4 % [95 % KI 78,5–95,9 %]. Samlet sett for gruppen som fikk Oncaspar var frekvensen av alle typer overfølsomhet på 5,8 %, anafylaktiske reaksjoner på 19,2 % og pankreatitt på 7,7 %. Febril nøytropeni i klasse 3 eller høyere var på 15,4 %.

Studien DFCI 11-001, utført av Dana Farber Cancer Institute (DFCI), er en pågående, aktivt kontrollert, randomisert multisenterstudie hvor et intravenøst pegylert asparaginase-utprøvningspreparat sammenlignes med Oncaspar, hos barn og ungdom i alderen 1 til < 22 år med nylig diagnostisert ALL behandlet med et DFCI ALL consortium behandlingsregime. Totalt ble 239 pasienter randomisert, hvorav 237 ble behandlet med studielegemiddel (146 menn og 91 kvinner). Av disse ble 119 pasienter (115 med en ALL-diagnose) behandlet med Oncaspar 2500 E/m². Behandlingen ble administrert under induksjon (dag 7), og deretter hver annen uke i totalt 30 uker etter induksjonsbehandling. Randomisering av pasienter ble stratifisert basert på risikogruppe (standard/høy/svært høy risiko), inkludert både B- og T-celle ALL. Prosentandelen av pasienter i Oncaspar-armen med evaluerbar Low End-Induction MRD (< 0,001 detekterbar sykdom) ved dag 32 var 87,9 % (80/91). Ettårig EFS var 98,0 [95 % KI 92,3, 99,5], ettårig OS var 100 [95 % KI 100, 100] i denne studien.

ALL-pasienter som var overfølsomme for naturlig *E. coli* L-asparaginase

Seks åpne studier evaluerte Oncaspar ved tilbakefall av / refraktære hematologiske sykdommer. I disse studiene ble totalt 94 pasienter med en ALL-diagnose med en tidligere klinisk allergisk reaksjon på naturlig *E. coli* L-asparaginase eksponert for Oncaspar. Én pasient fikk Oncaspar-doser på 250 og 500 enheter/m² BSA intravenøst. De gjenværende pasientene ble behandlet med 2000 eller 2500 E/m² BSA administrert intramuskulært eller intravenøst. Pasientene fikk Oncaspar som det eneste midlet eller sammen med kjemoterapi med flere midler. Fra fem analyserte studier basert på 65 ALL-pasienter som ble eksponert for Oncaspar ved bruk av høyeste terapeutiske respons under hele studien, ble fullstendig remisjon samlet sett observert hos 30 pasienter (46 %), delvis remisjon hos 7 pasienter (11 %) og hematologisk forbedring hos 1 pasient (2 %). I den andre studien med 29 overfølsomme ALL-pasienter som ble eksponert for Oncaspar, ble 11 pasienter evaluert for respons under induksjon. Av disse oppnådde 3 pasienter (27 %) fullstendig remisjon, 1 pasient (9 %) hadde delvis remisjon, 1 pasient (9 %) fikk hematologisk forbedring, og 2 pasienter (18 %) fikk terapeutisk effekt. Den terapeutiske effekten ble definert som en klinisk forbedring som ikke oppfyller kriteriene for andre fordelaktige resultater. Under opprettholdelsesfasen ble 19 pasienter evaluert. 17 av pasientene (89 %) oppnådde fullstendig remisjon, mens 1 pasient (5 %) hadde terapeutisk effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper av Oncaspar var basert på asparaginaseaktivitet målt ved en enzymatisk analyse etter i.m. (CCG-1962) og i.v. administrering (AALL07P4, DFCI 11-001).

I studien CCG-1962 nådde gjennomsnittlig asparaginaseaktivitet en toppverdi på 1 E/ml på dag 5 etter injeksjonen. Gjennomsnittlig halveringstid etter absorpsjon fra injeksjonsstedet var 1,7 dager og eliminasjonshalveringstiden var 5,5 dager. Distribusjonsvolumet ved steady-state og clearance ble beregnet til henholdsvis 1,86 l/m² og 0,169 l/m² per dag.

I studien AALL07P4 ble PK-parametre etter en enkelt i.v. dose på 2500 E/m² under induksjon beregnet ved ikke-kompartimentell PK-analyse fra sekvensielle plasmaprøver og er fremstilt i tabell 3 (se pkt. 5.1). C_{max} og AUC for Oncaspar tenderte til å være lavere hos menn, individer med høyere BMI og individer > 10 år. Etter en enkelt i.v. dose med Oncaspar 2500 E/m² under induksjon, ble asparaginaseaktivitet ≥ 0,1 E/ml opprettholdt i opptil 18 dager etter dosering hos 95,3 % av pasientene.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametre etter en enkelt i.v. Oncaspardose 2500 E/m² BSA under induksjon (N=47; studie AALL07P4)

PK-parametre	Aritmetisk gjennomsnitt (SD)
C _{max} (mE/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (timer)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mE·dag/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mE·dag/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (dager) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dag) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 evaluerbare pasienter.

[†] Median (10., 90. persentiler).

[‡] N= 46 evaluerbare pasienter.

I studien DFCI 11-001 ble evaluering av asparaginaseaktivitet utført etter en enkelt i.v. dose Oncaspar 2500 E/m² BSA under induksjon, og hver annen uke under postinduksjon (se pkt. 5.1). Under induksjon ble plasmasparaginaseaktivitet ≥ 0,1 E/ml opprettholdt hos 93,5 % av pasientene 18 dager etter administrering. Under postinduksjonsfasen ble nadir asparaginaseaktivitet over 0,4 E/ml opprettholdt hos 100 % av pasientene fra uke 7 frem til uke 25. Disse resultatene indikerer at når Oncaspar 2500 E/m² BSA administreres som enkelte og gjentatte doser annenhver uke, opprettholdes klinisk relevant asparaginaseaktivitet gjennom hele doseringsintervallet (dvs. to uker).

Pasienter med nylig diagnostisert ALL fikk en enkelt i.m. injeksjon av Oncaspar (2500 E/m² BSA) eller naturlig asparaginase fra *E. coli* (25 000 E/m² BSA) eller fra *Erwinia* (25 000 E/m² BSA). Halveringstiden for plasmaeliminering av Oncaspar var statistisk signifikant lenger (5,7 dager) enn halveringstiden for plasmaeliminering av de naturlige asparaginasene fra *E. coli* (1,3 dager) og *Erwinia* (0,65 dager). Umiddelbar celledød for leukemiske celler *in vivo*, målt ved rodaminfluorescens, var den samme for alle tre L-asparaginasepreparatene.

ALL-pasienter med flere tilbakefall ble behandlet med enten Oncaspar eller med naturlig asparaginase fra *E. coli* som en del av en induksjonsbehandling. Oncaspar ble gitt i.m. ved en dose på 2500 E/m² BSA på dag 1 og 15 av induksjonen. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for Oncaspar var 8 dager hos ikke-overfølsomme pasienter (AUC 10,35 E/ml/dag), og 2,7 dager hos overfølsomme pasienter (AUC 3,52 E/ml/dag).

Spesifikke populasjoner

De kontrollerte studiene var ikke utformet for å formelt evaluere farmakokinetikken til Oncaspar i spesifikke populasjoner. En populasjonsfarmakokinetisk vurdering av Oncaspar basert på data fra studiene AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) og CCG-1962 (i.m.) identifiserte at clearance (lineær og mettbart) økte omtrent proporsjonalt med BSA, og distribusjonsvolumet økte noe mer proporsjonalt med BSA. Ingen statistisk signifikante forskjeller i PK-egenskaper mellom menn og kvinner ble identifisert i denne analysen.

Effekt av nedsatt nyre- og leverfunksjon på PK for Oncaspar har ikke blitt evaluert. Ettersom pegaspargase er et protein med en høy molekylvekt, skilles det ikke ut via nyrene, og ingen endring i farmakokinetikken til Oncaspar hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon forventes.

Siden proteolytiske enzymer som er ansvarlige for Oncaspar-metabolisme finnes i alle vev, er den eksakte rollen til leveren ukjent. En eventuell nedgang i leverfunksjon forventes imidlertid ikke å medføre klinisk relevante problemer ved bruk av Oncaspar.

Det foreligger ingen tilgjengelige data for eldre pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Farmakokinetisk/farmakodynamisk ikke-klinisk sammenlignbarhet mellom de to legemiddelformene av Oncaspar, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning og pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning ble påvist hos hunder etter enkeltdoser og gjentatte doser (500 E/kg) gitt intravenøst. Studiene nedenfor ble utført med injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Akutt toksisitet

Bare svært høye doser av pegaspargase gitt til mus intraperitonealt som en enkeltdose (25 000 – 100 000 E/kg kroppsvekt) førte til at 14 % av alle behandlede mus døde. Lett levertoksisitet ble observert med de samme dosene. Bivirkningene var tap av kroppsvekt, piloereksjon og redusert aktivitet. Redusert miltvekt kan være et tegn på potensielle immunsuppressive effekter av behandlingen.

Pegaspargase ble godt tolerert både hos rotter og hunder ved intravenøs administrering i én dose på opptil 500 E/kg kroppsvekt.

Toksisitet ved gjentatt dosering

En 4-ukers studie hos rotter behandlet med en dose pegaspargase på 400 E/kg/dag intraperitonealt resulterte i redusert fôrinntak og kroppsvekt sammenlignet med kontrollgruppen.

En 3-måneders studie av pegaspargase hos mus ved doser på opptil 500 E/kg intraperitonealt eller intramuskulært resulterte i små hepatocellulære endringer bare ved høyeste intraperitoneale dose.

En midlertidig suppresjon i kroppsvektøkning og en midlertidig reduksjon i totalt antall leukocytter ble observert hos hunder som ble behandlet med pegaspargase 1200 E/kg ukentlig i 2 uker. Økt glutamatpyruvat-transaminase-aktivitet i serum forekom også hos én av fire hunder.

Immunogenitet

Ingen immunogenisk respons ble oppdaget i en 12-ukers studie hos mus som fikk administrert pegaspargase ukentlig ved en dose på 10,5 E/mus intramuskulært eller intraperitonealt.

Reproduksjonstoksisitet

Ingen studier av reproduksjonstoksisitet ble gjennomført med pegaspargase.

Embryotoksisitetsstudier med L-asparaginase har gitt evidens for teratogent potensial hos rotter behandlet fra dag 6 til 15 av drektigheten med et NOEL-nivå (no observed effect level) for teratogene effekter på 300 E/kg intravenøst. Hos kaniner induserte doser på 50 eller 100 E/kg intravenøst på dag 8 og 9 av drektigheten levedyktige fostre med medfødte misdannelser: Ingen NOEL ble fastslått. Flere misdannelser og embryoletale effekter ble observert med doser i det terapeutiske området. Undersøkelser av effekten på fertilitet samt peri- og postnatal utvikling ble ikke utført.

Karsinogenitet, mutagenitet, fertilitet

Langtidsundersøkelser av karsinogenitet eller studier av effekten på fertilitet hos dyr ble ikke utført med pegaspargase.

Pegaspargase var ikke mutagent i Ames-testen, der det ble benyttet *Salmonella typhimurium*-stammer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid
Sukrose
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer under 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold under bruk brukerens ansvar.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 48 timer under 2 °C – 8 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold under bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre rekonstituering/fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I flintheiteglass med klorobutylelastomerpropp og en 20 mm aluminiumsforsegling med avtagbar hette, som inneholder 3750 E pegaspargase

Pakningsstørrelse på 1.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan forårsake irritasjon ved kontakt. Pulveret må derfor håndteres og administreres med særskilt forsiktighet. Innånding av damp og kontakt med hud og slimhinner, spesielt øynene, må unngås. Hvis legemidlet kommer i kontakt med øyne, hud eller slimhinner, må du skylle umiddelbart med en rikelig mengde vann i minst 15 minutter.

Oncaspar skal administreres intravenøst eller intramuskulært etter rekonstituering av legemidlet. Pulveret må rekonstitueres med 5,2 ml vann til injeksjonsvæsker før administrering (se pkt. 4.2).

Instruksjoner for håndtering

1. Personale skal få opplæring i håndtering og overføring av legemidlet (gravide skal ikke arbeide med dette legemidlet).
2. Aseptisk teknikk må brukes.
3. Prosedyrer for korrekt håndtering av antineoplastiske midler skal følges.
4. Bruk av engangshansker og vernetøy anbefales ved håndtering av Oncaspar.
5. Alle artikler brukt ved administrering og rengjøring, inkludert hansker, skal legges i poser for høyrisikoavfall for forbrenning ved høy temperatur.

Rekonstituering

1. Injisér 5,2 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset med en sprøyte og 21 gauge nål.
2. Vend forsiktig hetteglasset til pulveret er rekonstituert.
3. Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og uten synlige fremmede partikler. Skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen er grumsete, eller det har dannet seg bunnfall. Skal ikke ristes.
4. Oppløsningen skal brukes innen 24 timer etter rekonstituering, når den har vært oppbevart under 25 °C.

Administrering

1. Parenterale legemidler skal inspiseres for partikler før administrering. Kun en klar, fargeløs oppløsning fri for synlige fremmede partikler skal brukes.
2. Legemidlet skal administreres intravenøst eller intramuskulært. Oppløsningen skal administreres langsomt. Ved intramuskulær injeksjon skal volumet ikke overstige 2 ml hos barn og ungdom og 3 ml hos voksne.
Ved intravenøs administrering skal den rekonstituerte oppløsningen fortynnes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.
Den fortynnete oppløsningen kan gis over 1 til 2 timer sammen med en infusjon som allerede er i gang med enten natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml. Ikke infunder andre legemidler gjennom samme intravenøse slange under administrering av Oncaspar (se pkt. 4.2).
Etter fortynning skal oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, skal den fortynnete oppløsningen lagres ved 2 °C - 8 °C i opptil 48 timer (se pkt. 6.3).

Destruksjon

Oncaspar er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1070/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å definere sikkerhet og effekt av Oncaspar hos pasienter med nylig diagnostisert akutt lymfoblastisk leukemi, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av studien CAALL-F01, en prospektiv multisenterkohortstudie av Oncaspar brukt i førstelinjebehandling av barn og ungdom med ALL sammen med kjemoterapi med flere midler.</p> <p>Rapporten fra den kliniske studien skal sendes inn av:</p>	Desember 2025
<p>PAES – Effektstudier etter markedsføring: For ytterligere å definere sikkerhet og effekt av Oncaspar hos voksne pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av en multisenter åpen enkeltarm fase II-studie av effekt og toksisitet under behandlingsregimer med Oncaspar hos voksne (18–60 år) med nylig diagnostisert Philadelphia-kromosomnegativ akutt lymfoblastisk leukemi.</p> <p>Rapporten fra den kliniske studien skal sendes inn av:</p>	Juni 2019

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Oncaspar 750 E/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
pegaspargase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 750 E pegaspargase.
Ett hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 3750 E.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass på 5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke brukes hvis det har dannet seg bunnfall, eller oppløsningen er grumsete.

8. UTLØPSDATO

Utl.dat.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1070/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Oncaspar 750 E/ml pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
pegaspargase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 3750 E pegaspargase.
Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 750 E pegaspargase (750 E/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumklorid, sukrose og natriumhydroksid og saltsyre (til pH-justering).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 3750 E pegaspargase.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato
Etter rekonstituering skal oppløsningen brukes umiddelbart.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Advarsel: spesielle instruksjoner for håndtering (se pakningsvedlegget)

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1070/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oncaspar 750 E/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
pegaspargase
Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utl.dat.

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oncaspar 750 E/ml pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
pegaspargase
Til intravenøs eller intramuskulær bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3750 E

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Oncaspar 750 E/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning pegaspargase

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Oncaspar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Oncaspar
3. Hvordan Oncaspar blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Oncaspar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Oncaspar er og hva det brukes mot

Oncaspar inneholder pegaspargase, som er et enzym (asparaginase) som bryter ned asparagin. Dette er en viktig byggekloss i proteiner, og celler kan ikke overleve uten asparagin. Normale celler kan lage asparagin selv, mens noen kreftceller ikke kan det. Oncaspar senker nivået av asparagin i blodkreftceller og stopper kreftcellene i å vokse.

Oncaspar brukes til å behandle akutt lymfatisk leukemi (ALL) hos barn fra fødsel til 18 år og hos voksne. ALL er en krefttype i hvite blodceller der enkelte umodne, hvite celler (kalt lymfoblaster) begynner å vokse ukontrollert, og dermed hindrer dannelsen av funksjonelle blodceller. Oncaspar brukes sammen med andre legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Oncaspar

Bruk ikke Oncaspar:

- dersom du er allergisk overfor pegaspargase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du noen gang har hatt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- dersom du noen gang har hatt alvorlig blødning etter asparaginasebehandling
- dersom du noen gang har hatt blodpropp etter asparaginasebehandling

Si ifra til legen hvis noe av dette gjelder for deg. Hvis du er forelder til et barn som behandles med Oncaspar, må du si ifra til legen hvis noe av det gjelder for barnet ditt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Oncaspar. Dette legemidlet passer kanskje ikke for deg:

- dersom du har hatt alvorlige allergiske reaksjoner overfor andre former for asparaginase, for eksempel kløe, hetetokter eller hevelser i luftveiene, fordi omfattende allergiske reaksjoner på Oncaspar kan oppstå.
- dersom du lider av en blødningsforstyrrelse eller har hatt alvorlige blodpropper.

- dersom du får feber. Dette legemidlet kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner.
- dersom du har hatt dårlig leverfunksjon eller bruker andre legemidler som kan skade leveren. Når Oncaspar brukes sammen med andre kreftbehandlinger, kan det oppstå skader på lever og sentralnervesystemet.
- dersom du har magesmerter. Betennelse i bukspyttkjertelen, som i noen tilfeller er dødelig, kan oppstå i forbindelse med Oncaspar-behandling.

Dette legemidlet kan føre til forstyrrelser i blodleveringen og øke risikoen for blødning og/eller blodlevring (koagulering).

Hvis du er forelder til et barn som behandles med Oncaspar, må du fortelle det til legen hvis noen av tilstandene ovenfor gjelder for barnet.

Under behandling med Oncaspar

Når du får Oncaspar blir du nøye overvåket i én time etter oppstart av behandlingen, for å oppdage eventuelle tegn på alvorlige allergiske reaksjoner. Medisinsk utstyr til behandling av allergiske reaksjoner vil være tilgjengelig i nærheten.

Ytterligere overvåkingstester

Blod- og urinsukkernivåer, lever- og bukspyttkjertelfunksjon samt andre tester blir utført regelmessig for å overvåke helsen din under og etter behandling, fordi dette legemidlet kan påvirke blodet og andre organer.

Andre legemidler og Oncaspar

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er viktig fordi Oncaspar kan øke bivirkningene av andre legemidler gjennom dens virkning på leveren, som spiller en viktig rolle ved fjerning av legemidler fra kroppen. I tillegg er det spesielt viktig å rådføre deg med lege, hvis du også bruker noen av følgende medisiner:

- immunisering med levende vaksiner innen tre måneder etter fullført leukemibehandling. Dette øker risikoen for alvorlige infeksjoner.
- vinkristin, en annen kreftmedisin. Hvis denne brukes på samme tid som Oncaspar, er det en økt risiko for bivirkninger eller allergiske reaksjoner.
- legemidler som reduserer blodleveringen, som antikoagulanter/blodfortynnende midler (f.eks. kumarin/warfarin og heparin), dipyridamol, acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (f.eks. ibuprofen eller naproksen). Hvis disse brukes på samme tid som Oncaspar, er det en høyere risiko for blødningsforstyrrelser.
- legemidler som krever celledeling for at de skal ha effekt, for eksempel metotreksat (et legemiddel som brukes mot kreft og leddgikt) kan få nedsatt virkning.
- prednison, et steroidlegemiddel. Hvis dette brukes på samme tid som Oncaspar, øker effektene på blodets levringssevne.
- cytarabin, et legemiddel som kan brukes ved kreftbehandling og som kan forstyrre virkningen av Oncaspar.

Oncaspar kan også forårsake endringer i leverfunksjon, som kan påvirke virkemåten til andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bruke Oncaspar hvis du er gravid, fordi dets effekter under graviditet har ikke blitt undersøkt. Legen din vil avgjøre om sykdommen krever behandling. Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter at behandlingen med Oncaspar ble avsluttet. Oral prevensjon er ikke en sikker prevensjonsmetode mens du får behandling med Oncaspar. Rådfør deg med lege angående hva som er den beste prevensjonsmetoden for deg. Menn må også bruke effektiv prevensjon mens de eller partnerne deres behandles med Oncaspar.

Det er ikke kjent hvorvidt pegaspargase utskilles i morsmelk. Som et sikkerhetstiltak bør amming avbrytes under behandling med Oncaspar, og det bør ikke gjenopptas før etter at behandling med Oncaspar er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner når du bruker dette legemidlet, fordi det kan gjøre deg døsig, trett eller forvirret.

Oncaspar inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan Oncaspar blir gitt

Du har fått foreskrevet behandling med Oncaspar av en lege som har erfaring med legemidler som brukes til å behandle kreft. Legen din vil bestemme hvilken dose av legemidlet som er nødvendig, og hvor ofte, basert på din alder og ditt kroppsoverflateareal, som beregnes ut fra din høyde og vekt.

Legemidlet gis som en oppløsning ved injeksjon i en muskel eller, hvis det passer bedre, i en vene (blodåre).

Hvis du blir gitt for mye Oncaspar

Ettersom legen vil administrere legemidlet, er det svært lite sannsynlig at du vil få mer enn du trenger. Hvis det usannsynlige skulle skje og du får en utilsiktet overdose, vil du bli overvåket nøye av medisinsk personell og behandlet på riktig måte.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Si ifra til legen **umiddelbart** hvis du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- Betennelse eller andre lidelser i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som forårsaker alvorlige magesmerter som kan spre seg til ryggen, oppkast, økning i blodsukkernivå
- Alvorlige allergiske reaksjoner med symptomer som utslett, kløe, hevelse, elveblest, kortpustethet, rask hjerterytme og blodtrykksfall
- Alvorlig infeksjon med veldig høy feber
- Blodpropp

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Alvorlig blødning eller blåmerker
- Voldsom risting (krampeanfallet) og tap av bevissthet
- Problemer med leveren (f.eks. endret farge på hud, urin eller avføring og laboratorieresultater med forhøyet nivå av leverenzzymer eller bilirubin)

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Leversvikt

Ikke kjent (kan berøre et ukjent antall personer)

- En alvorlig hudreaksjon som kalles toksisk epidermal nekrolyse.
- Tap av nyrefunksjon (f.eks. endring i urinmengde, hevelser i føtter og ankler)
- Hjerneslag

Andre bivirkninger

Kontakt legen din hvis du opplever noe av det følgende:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- Endringer i funksjonen til bukspyttkjertelen
- Vekttap
- Smerter i bena (som kan være et symptom på blodpropp), brystmerter eller kortpustethet (som kan være et symptom på blodpropp i lungene, kalt lungeemboli)
- Tap av matlyst, generell svakhet, oppkast, diaré, kvalme
- Økt blodsukkernivå

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Redusert antall røde blodceller
- Opphopning av væske i magen (ascites)
- Feber og influensalignende symptomer
- Munnsår
- Rygg-, ledd- eller magesmerter
- Høye nivåer av fett og kolesterol i blodet, lavt nivå av kalium i blodet

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS/PRES), et syndrom som kjennetegnes av hodepine, forvirring, krampeanfoll og synstap som kommer seg igjen etter en viss tid

Ikke kjent (kan berøre et ukjent antall personer)

- Redusert antall hvite blodceller og blodplater
- Hjertebank
- Cyster i bukspyttkjertelen, oppsvulming av spyttkjertlene
- Høye nivåer av urinstoff i blodet, antistoffer mot Oncaspar, høye nivåer av ammoniakk i blodet og redusert blodsukkernivå
- Søvnighet, forvirring, lette rykninger i fingrene

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger som du tror kan være relatert til kjemoterapien, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Oncaspar

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl.dat. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Når legemidlet er fortynnet, skal oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, skal den fortynnete oppløsningen lagres ved 2 °C - 8 °C i opptil 48 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen er grumsete eller har synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Oncaspar

Virkestoffet er pegaspargase. 1 ml oppløsning inneholder 750 enheter pegaspargase. Ett hetteglass med 5 ml oppløsning inneholder 3750 enheter pegaspargase.

Andre innholdsstoffer er: natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Oncaspar inneholder natrium").

Hvordan Oncaspar ser ut og innholdet i pakningen

Oncaspar er en klar, fargeløs injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, i et hetteglass. Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det anbefales på det sterkeste at legemidlets navn og produksjonsnummer (lot) registreres hver gang Oncaspar gis til en pasient, for å knytte pasient og produksjonsnummer sammen.

På grunn av uforutsigbare bivirkninger må Oncaspar bare administreres av helsepersonell med erfaring i bruk av kjemoterapeutiske legemidler mot kreft.

Spesielt hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor de andre formene for L-asparaginase kan overfølsomhetsreaksjoner på Oncaspar oppstå under behandlingen, f.eks. anafylaksi. Et rutinemessig sikkerhetstiltak er å observere pasientene i én time med gjenopplivingsutstyr og andre enheter som kreves for behandling av anafylaksi, klare (epinefrin, oksygen, intravenøse steroider osv.).

Pasientene må informeres om mulige overfølsomhetsreaksjoner på Oncaspar, inkludert umiddelbar anafylaksi. Pasienter som får Oncaspar, har en økt risiko for blødninger og trombotiske lidelser. Det må forklares til pasientene at Oncaspar ikke skal brukes samtidig med andre legemidler som er knyttet til en økt risiko for blødninger (se avsnitt 2 "Andre legemidler og Oncaspar").

Dette legemidlet kan forårsake irritasjon ved kontakt. Oppløsningen må derfor håndteres og administreres med særskilt forsiktighet. Innånding av damp og kontakt med hud og slimhinner, spesielt i øynene, må unngås. Hvis legemidlet kommer i kontakt med øyne, hud eller slimhinner, må du skylle umiddelbart med en rikelig mengde vann i minst 15 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Mer detaljert informasjon finner du i preparatomtalen.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Oncaspar 750 E/ml pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning pegaspargase

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Oncaspar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Oncaspar
3. Hvordan Oncaspar blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Oncaspar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Oncaspar er og hva det brukes mot

Oncaspar inneholder pegaspargase, som er et enzym (asparaginase) som bryter ned asparagin. Dette er en viktig byggekloss i proteiner, og celler kan ikke overleve uten asparagin. Normale celler kan lage asparagin selv, mens noen kreftceller ikke kan det. Oncaspar senker nivået av asparagin i blodkreftceller og stopper kreftcellene i å vokse.

Oncaspar brukes til å behandle akutt lymfatisk leukemi (ALL) hos barn fra fødsel til 18 år og hos voksne. ALL er en krefttype i hvite blodceller der enkelte umodne, hvite celler (kalt lymfoblaster) begynner å vokse ukontrollert, og dermed hindrer dannelsen av funksjonelle blodceller. Oncaspar brukes sammen med andre legemidler.

2. Hva du må vite før du bruker Oncaspar

Bruk ikke Oncaspar:

- dersom du er allergisk overfor pegaspargase eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du noen gang har hatt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- dersom du noen gang har hatt alvorlig blødning etter asparaginasebehandling
- dersom du noen gang har hatt blodpropp etter asparaginasebehandling

Si ifra til legen hvis noe av dette gjelder for deg. Hvis du er forelder til et barn som behandles med Oncaspar, må du si ifra til legen hvis noe av det gjelder for barnet ditt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Oncaspar. Dette legemidlet passer kanskje ikke for deg:

- dersom du har hatt alvorlige allergiske reaksjoner overfor andre former for asparaginase, for eksempel kløe, hetetokter eller hevelser i luftveiene, fordi omfattende allergiske reaksjoner på Oncaspar kan oppstå.
- dersom du lider av en blødningsforstyrrelse eller har hatt alvorlige blodpropper.

- dersom du får feber. Dette legemidlet kan gjøre deg mer utsatt for infeksjoner.
- dersom du har hatt dårlig leverfunksjon eller bruker andre legemidler som kan skade leveren. Når Oncaspar brukes sammen med andre kreftbehandlinger, kan det oppstå skader på lever og sentralnervesystemet.
- dersom du har magesmerter. Betennelse i bukspyttkjertelen, som i noen tilfeller er dødelig, kan oppstå i forbindelse med Oncaspar-behandling.

Dette legemidlet kan føre til forstyrrelser i blodleveringen og øke risikoen for blødning og/eller blodlevring (koagulering).

Hvis du er forelder til et barn som behandles med Oncaspar, må du fortelle det til legen hvis noen av tilstandene ovenfor gjelder for barnet.

Under behandling med Oncaspar

Når du får Oncaspar blir du nøye overvåket i én time etter oppstart av behandlingen, for å oppdage eventuelle tegn på alvorlige allergiske reaksjoner. Medisinsk utstyr til behandling av allergiske reaksjoner vil være tilgjengelig i nærheten.

Ytterligere overvåkingstester

Blod- og urinsukkernivåer, lever- og bukspyttkjertelfunksjon samt andre tester blir utført regelmessig for å overvåke helsen din under og etter behandling, fordi dette legemidlet kan påvirke blodet og andre organer.

Andre legemidler og Oncaspar

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er viktig fordi Oncaspar kan øke bivirkningene av andre legemidler gjennom dens virkning på leveren, som spiller en viktig rolle ved fjerning av legemidler fra kroppen. I tillegg er det spesielt viktig å rådføre deg med lege, hvis du også bruker noen av følgende medisiner:

- immunisering med levende vaksiner innen tre måneder etter fullført leukemibehandling. Dette øker risikoen for alvorlige infeksjoner.
- vinkristin, en annen kreftmedisin. Hvis denne brukes på samme tid som Oncaspar, er det en økt risiko for bivirkninger eller allergiske reaksjoner.
- legemidler som reduserer blodleveringen, som antikoagulanter/blodfortynnende midler (f.eks. kumarin/warfarin og heparin), dipyridamol, acetylsalisylsyre eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (f.eks. ibuprofen eller naproksen). Hvis disse brukes på samme tid som Oncaspar, er det en høyere risiko for blødningsforstyrrelser.
- legemidler som krever celledeling for at de skal ha effekt, for eksempel metotreksat (et legemiddel som brukes mot kreft og leddgikt) kan få nedsatt virkning.
- prednison, et steroidlegemiddel. Hvis dette brukes på samme tid som Oncaspar, øker effektene på blodets levringssevne.
- cytarabin, et legemiddel som kan brukes ved kreftbehandling og som kan forstyrre virkningen av Oncaspar.

Oncaspar kan også forårsake endringer i leverfunksjon, som kan påvirke virkemåten til andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bruke Oncaspar hvis du er gravid, fordi dets effekter under graviditet har ikke blitt undersøkt. Legen din vil avgjøre om sykdommen krever behandling. Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etter at behandlingen med Oncaspar ble avsluttet. Oral prevensjon er ikke en sikker prevensjonsmetode mens du får behandling med Oncaspar. Rådfør deg med lege angående hva som er den beste prevensjonsmetoden for deg. Menn må også bruke effektiv prevensjon mens de eller partnerne deres behandles med Oncaspar.

Det er ikke kjent hvorvidt pegaspargase utskilles i morsmelk. Som et sikkerhetstiltak bør amming avbrytes under behandling med Oncaspar, og det bør ikke gjenopptas før etter at behandling med Oncaspar er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner når du bruker dette legemidlet, fordi det kan gjøre deg døsig, trett eller forvirret.

Oncaspar inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan Oncaspar blir gitt

Du har fått foreskrevet behandling med Oncaspar av en lege som har erfaring med legemidler som brukes til å behandle kreft. Legen din vil bestemme hvilken dose av legemidlet som er nødvendig, og hvor ofte, basert på din alder og ditt kroppsoverflateareal, som beregnes ut fra din høyde og vekt.

Legemidlet gis som en oppløsning ved injeksjon i en muskel eller, hvis det passer bedre, i en vene (blodåre).

Hvis du blir gitt for mye Oncaspar

Ettersom legen vil administrere legemidlet, er det svært lite sannsynlig at du vil få mer enn du trenger. Hvis det usannsynlige skulle skje og du får en utilsiktet overdose, vil du bli overvåket nøye av medisinsk personell og behandlet på riktig måte.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Si ifra til legen **umiddelbart** hvis du får noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- Betennelse eller andre lidelser i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som forårsaker alvorlige magesmerter som kan spre seg til ryggen, oppkast, økning i blodsukkernivå
- Alvorlige allergiske reaksjoner med symptomer som utslett, kløe, hevelse, elveblest, kortpustethet, rask hjerterytme og blodtrykksfall
- Alvorlig infeksjon med veldig høy feber
- Blodpropp

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Alvorlig blødning eller blåmerker
- Voldsom risting (krampeanfallet) og tap av bevissthet
- Problemer med leveren (f.eks. endret farge på hud, urin eller avføring og laboratorieresultater med forhøyet nivå av leverenzzymer eller bilirubin)

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Leversvikt

Ikke kjent (kan berøre et ukjent antall personer)

- En alvorlig hudreaksjon som kalles toksisk epidermal nekrolyse
- Tap av nyrefunksjon (f.eks. endring i urinmengde, hevelser i føtter og ankler)
- Hjerneslag

Andre bivirkninger

Kontakt legen din hvis du opplever noe av det følgende:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- Endringer i funksjonen til bukspyttkjertelen
- Vekttap
- Smerter i bena (som kan være et symptom på blodpropp), brystmerter eller kortpustethet (som kan være et symptom på blodpropp i lungene, kalt lungeemboli)
- Tap av matlyst, generell svakhet, oppkast, diaré, kvalme
- Økt blodsukkernivå

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Redusert antall røde blodceller
- Opphopning av væske i magen (ascites)
- Feber og influensalignende symptomer
- Munnsår
- Rygg-, ledd- eller magesmerter
- Høye nivåer av fett og kolesterol i blodet, lavt nivå av kalium i blodet

Sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1000 personer)

- Reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS/PRES), et syndrom som kjennetegnes av hodepine, forvirring, krampeanfoll og synstap som kommer seg igjen etter en viss tid

Ikke kjent (kan berøre et ukjent antall personer)

- Redusert antall hvite blodceller og blodplater
- Hjertebank
- Cyster i bukspyttkjertelen, oppsvulming av spyttkjertlene
- Høye nivåer av urinstoff i blodet, antistoffer mot Onscapar, høye nivåer av ammoniakk i blodet og redusert blodsukkernivå
- Søvnighet, forvirring, lette rykninger i fingrene

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger som du tror kan være relatert til kjemoterapien, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Oncaspar

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Når legemidlet er rekonstituert og fortynnet, skal oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, skal den fortynnete oppløsningen lagres ved 2 °C - 8 °C i opptil 48 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at den rekonstituerte oppløsningen er grumsete eller har synlige partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Oncaspar

Virkestoffet er pegaspargase. Hvert hetteglass inneholder 3750 E pegaspargase. Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 750 E pegaspargase (750 E/ml).

Andre innholdsstoffer er: dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumklorid, sukrose, natriumhydroksid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) (se avsnitt 2 "Oncaspar inneholder natrium").

Hvordan Oncaspar ser ut og innholdet i pakningen

Oncaspar er et hvitt til off-white pulver. Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og uten synlige fremmede partikler. Hver pakning inneholder 1 hetteglass med 3750 E pegaspargase.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det anbefales på det sterkeste at legemidlets navn og produksjonsnummer (lot) registreres hver gang Oncaspar gis til en pasient, for å knytte pasient og produksjonsnummer sammen.

På grunn av uforutsigbare bivirkninger må Oncaspar bare administreres av helsepersonell med erfaring i bruk av kjemoterapeutiske legemidler mot kreft.

Spesielt hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor de andre formene for L-asparaginase kan overfølsomhetsreaksjoner på Oncaspar oppstå under behandlingen, f.eks. anafylaksi. Et rutinemessig sikkerhetstiltak er å observere pasientene i én time med gjenopplivingsutstyr og andre enheter som kreves for behandling av anafylaksi, klare (epinefrin, oksygen, intravenøse steroider osv.).

Pasientene må informeres om mulige overfølsomhetsreaksjoner på Oncaspar, inkludert umiddelbar anafylaksi. Pasienter som får Oncaspar, har en økt risiko for blødninger og trombotiske lidelser. Det må forklares til pasientene at Oncaspar ikke skal brukes samtidig med andre legemidler som er knyttet til en økt risiko for blødninger (se avsnitt 2 "Andre legemidler og Oncaspar").

Dette legemidlet kan forårsake irritasjon ved kontakt. Pulveret må derfor håndteres og administreres med særskilt forsiktighet. Innånding av damp og kontakt med hud og slimhinner, spesielt i øynene, må unngås. Hvis legemidlet kommer i kontakt med øyne, hud eller slimhinner, må du skylle umiddelbart med en rikelig mengde vann i minst 15 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner for klargjøring, oppbevaring og destruksjon av Oncaspar:

Instruksjoner for håndtering

1. Personale skal få opplæring i håndtering og overføring av legemidlet (gravide skal ikke arbeide med dette legemidlet).
2. Aseptisk teknikk må brukes.
3. Prosedyrer for korrekt håndtering av antineoplastiske midler skal følges.
4. Bruk av engangshansker og vernetøy anbefales ved håndtering av Oncaspar.
5. Alle artikler brukt ved administrering og rengjøring, inkludert hansker, skal legges i poser for høyrisikoavfall for forbrenning ved høy temperatur.

Rekonstituering

1. Injiser 5,2 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset med en sprøyte og 21 gauge nål.
2. Vend forsiktig hetteglasset til pulveret er rekonstituert.
3. Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og uten synlige fremmede partikler. Skal ikke brukes hvis den rekonstituerte oppløsningen er grumsete, eller det har dannet seg bunnfall. Skal ikke ristes.
4. Oppløsningen skal brukes innen 24 timer etter rekonstituering, når den har vært oppbevart under 25 °C.

Administrering

1. Parenterale legemidler skal inspiseres for partikler før administrering. Kun en klar, fargeløs oppløsning uten synlige fremmede partikler skal brukes.
2. Legemidlet skal administreres intravenøst eller intramuskulært. Oppløsningen skal administreres langsomt. Ved intramuskulær injeksjon skal volumet ikke overstige 2 ml hos barn og ungdom og 3 ml hos voksne.
Ved intravenøs administrering skal den rekonstituerte oppløsningen fortynnes i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning.
Den fortynnede oppløsningen kan gis over 1 til 2 timer sammen med en infusjon som allerede er i gang med enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning. Ikke infunder andre legemidler gjennom samme intravenøse slange under administrering av Oncaspar.
Etter fortynning skal oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, skal den fortynnede oppløsningen lagres ved 2 °C - 8 °C i opptil 48 timer.

Destruksjon

Oncaspar er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Mer detaljert informasjon finner du i preparatomtalen.

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for pegaspargase (sentralt godkjent legemiddel), har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Kumulativt var det 62 rapporter om økt gamma-glutamytransferase. Av de 62 tilfellene ble 54 tilfeller ansett som relaterte (hvorav 21 fra kliniske studier) og 8 ble ansett som ikke relaterte. Basert på de presenterte data, og gitt den kjente levertoksisiteten forbundet med Oncaspar, bør bivirkningen "økt gamma-glutamytransferase" legges til i produktinformasjonen.

Punkt 4.4 i preparatomtalen angir allerede at *“Det anbefales på det sterkeste at legemidlets navn og produksjonsnummer (lot) registreres hver gang Oncaspar gis til en pasient, for å knytte pasient og produksjonsnummer sammen”*. Denne informasjonen bør også tas med i pakningsvedlegget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for pegaspargase (sentralt godkjent legemiddel) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder pegaspargase (sentralt godkjent legemiddel) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).