

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Oncaspar 750 ein./ml stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 3.750 einingar (ein.)** af pegaspargasa*.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 750 ein. af pegaspargasa (750 ein./ml).

* Virka innihaldsefnið er samgild samtenging af *Escherichia coli*-afleiddum L-asparagínasa með mónómetoxýpólýetýlen glýkóli

** Ein eining er skilgreind sem það magn af ensími sem þarf til að losa 1 μ mól af ammoníaki á mínútu við pH 7,3 og 37°C

Styrkleika þessa lyfs á ekki að bera saman við lyf sem tilheyrir öðru pegýleruðu eða ópegýleruðu próteini í sama meðferðarflokki. Sjá nánari upplýsingar í kafla 5.1.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Hvítt til beinhvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Oncaspar er ætlað sem hluti af samsettri meðferð með æxlishefjandi lyfjum við bráðu eitilfrumuhvítblæði hjá börnum frá fæðingu til 18 ára aldurs og hjá fullorðnum sjúklingum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar og/eða heilbrigðisstarfsfólk sem hafa reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja eiga að ávísa og gefa Oncaspar. Lyfið á aðeins að nota á sjúkrahúsi þar sem viðeigandi endurlífgunarbúnaður er fyrir hendi. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingum með tilliti til aukaverkana meðan á lyfjagjöf stendur (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Oncaspar er yfirleitt gefið sem hluti af meðferðaráætlunum með öðrum krabbameinslyfjum (sjá einnig kafla 4.5).

Ráðlögð lyfjaforgjöf

Gefa skal sjúklingum lyfjaforgjöf með parasetamóli, H1-blokka (t.d. dífenhýdramín) og H2-blokka (t.d. famotidín) 30-60 mínútum fyrir gjöf Oncaspar til að draga úr hættu á og alvarleika viðbragða vegna innrennslis og ofnæmisviðbragða (sjá kafla 4.4).

Börn og fullorðnir ≤ 21 árs

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga með líkamsyfirborð (BSA) $\geq 0,6$ m² og sem eru ≤ 21 árs er 2.500 ein. af pegaspargasa (jafngildir 3,3 ml af Oncaspar)/m² líkamsyfirborðs á 14 daga fresti.

Börnum með líkamsyfirborð $< 0,6$ m² á að gefa 82,5 ein. af pegaspargasa (jafngildir 0,1 ml af Oncaspar)/kg líkamsþyngdar á 14 daga fresti.

Fullorðnir >21 árs

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna >21 árs aldri er 2.000 ein./m² af pegaspargasa (jafngildir 2,67 ml af Oncaspar)/m² líkamsyfirborðs á 14 daga fresti, nema annað komi fram á lyfseðli.

Hægt er að fylgjast með meðferðinni með hliðsjón af lágstyrk asparagínasa í sermi sem mældur er fyrir næstu gjöf pegaspargasa. Ef virkni asparagínasa nær ekki markgildum má íhuga að skipta yfir í annað lyf með asparagínasa (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem pegaspargasi er prótein með mikilli mólþyngd skilst það ekki út um nýrun og því er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 65 ára.

Lyfjagjöf

Oncaspar má gefa með inndælingu í vöðva (i.m.) eða innrennsli í bláæð (i.v.).

Þegar smærri skammtar eru gefnir er ákjósanlegasta íkomuleiðin í vöðva. Þegar Oncaspar er sprautað í vöðva á magnið sem sprautað er á hverjum stað ekki að fara yfir 2 ml hjá börnum og unglíngum og 3 ml hjá fullorðnum. Ef gefa á meira magn skal skipta skammtinum og gefa með inndælingu á nokkrum mismunandi stungustöðum.

Innrennsli Oncaspar í bláæð er yfirleitt gefið á 1 til 2 klst. í 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósalausn.

Þynntu lausnina má gefa ásamt innrennsli af annaðhvort natríumklóríði 9 mg/ml eða 5% glúkósa sem þegar er í gangi. Ekki má gefa önnur lyf í sama bláæðalegg meðan á gjöf Oncaspar stendur.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu þessa lyfs fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (bilirúbín >3-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk [ULN]; transamínasar > 10-föld eðlileg efri viðmiðunarmörk [ULN]).

Saga um alvarlega segamyndun í fyrri meðferð með L-asparagínasa.

Saga um brisbólgu, þ.m.t. brisbólgu sem tengist fyrri meðferð með L-asparagínasa (sjá kafla 4.4).

Saga um alvarleg blæðingartilfelli í fyrri meðferð með L-asparagínasa (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Mótefni gegn asparagínasa

Ef mótefni gegn asparagínasa eru til staðar geta þau verið tengd lágum gildum asparagínasavirkni vegna hugsanlegrar hlutleysandi virkni þessara mótefna. Í slíkum tilvikum skal íhuga að skipta yfir í aðra lyfjablöndu með asparagínasa.

Hægt er að mæla virkni asparagínasa í sermi eða plasma til að útiloka minnkun á virkni hans.

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð við pegaspargasa, þ.m.t. lífshættulegt bráðaofnæmi, geta komið fram meðan á meðferð stendur, þ.m.t. hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir *E. coli*-afleiddum lyfjaformum asparagínasa. Önnur ofnæmisviðbrögð geta verið ofsabjúgur, bólga í vörum, bólga í augum, roði, lækkaður blóðþrýstingur, berkjukrampi, mæði, kláði og útbrot (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Gefa skal sjúklingi lyfjaforgjóf 30-60 mínútum fyrir gjöf Oncaspar (sjá kafla 4.2).

Samkvæmt venjubundnum varúðarráðstöfunum skal fylgjast með sjúklingnum í eina klukkustund eftir gjöf og endurlífgunarbúnaður og annar viðeigandi búnaður sem þarf til meðferðar við bráðaofnæmi (adrenalín, súrefni, stera í æð o.s.frv.) skal vera tiltækur. Hætta á notkun Oncaspar hjá sjúklingum með alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3 og 4.8). Lyfjagjöf andhistamína, barkstera og æðaþrengjandi lyfja getur verið ætluð sem mótverkandi ráðstöfun, allt eftir því hversu alvarleg einkennin eru.

Áhrif á bris

Greint hefur verið frá brisbólgu, þ.m.t. banvænni og með blæðingum eða drepi, hjá sjúklingum sem fá Oncaspar (sjá kafla 4.8).

Upplýsa á sjúklinga um einkenni brisbólgu sem getur orðið banvæn ef hún er ekki meðhöndluð.

Ef grunur leikur á brisbólgu skal stöðva meðferð með Oncaspar, ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja aftur meðferð með Oncaspar.

Fylgjast skal reglulega með gildum amýlasa og/eða lípasa í sermi svo hægt sé að greina fyrstu merki um bólgu í brisi. Fylgjast á með blóðsykri, þar sem skert sykurþol getur komið fyrir við samhliða notkun Oncaspar og prednisóns.

Storkukvilli

Alvarleg segamyndunartilvik, þ.m.t. segamyndun í þykktarstokki (sagittal sinus), geta komið upp hjá sjúklingum sem fá pegaspargasa (sjá kafla 4.8). Hætta skal meðferð með Oncaspar hjá sjúklingum með alvarlega segamyndun.

Aukinn prótrombíními (PT), aukinn tromboplastíními (PTT), fíbrínógenlækkun og minnkað magn andtrombíns III geta komið upp hjá sjúklingum sem fá pegaspargasa. Fylgjast skal með blóðstorkugildum í upphafi og reglulega meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, sérstaklega þegar önnur lyf með segavarnaráhrifum (svo sem asetýlsalisýlsýra og bólgueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar) eru notuð samtímis (sjá kafla 4.5) eða þegar krabbameinslyf, svo sem metótrexat, daunorúbicín eða barksterar eru notuð samtímis.

Þegar greinilega hefur dregið úr magni fíbrínógens eða andtrombíns III (ATIII) skal íhuga viðeigandi uppþátarmeðferð.

Beindrep

Beindrep (blóðþurrðardrep) er hugsanlegur fylgikvilli aukinnar storknunartilhneigingar, sem hefur sést hjá börnum og unglíngum sem nota sykurstera, og er tíðnin meiri hjá stúlkum (sjá kafla 4.5 og 4.8). Því er ráðlagt að fylgjast vandlega með sjúklingum á barnsaldri og unglingsaldri til að greina klínísk teikn eða einkenni beindreps. Meðferðaráætlun fyrir hvern sjúkling skal byggjast á klínísku mati læknisins sem annast meðferðina og mati á ávinningi og áhættu í hverju tilviki, samkvæmt venjulegum leiðbeiningum um meðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði og stuðningsmeðferð.

Áhrif á lifur

Samsett meðferð með Oncaspar og öðrum lyfjum sem valda eiturverkun á lifur getur leitt til alvarlegra eiturverkana á lifur.

Gæta skal varúðar þegar Oncaspar er gefið í samsettri meðferð með lyfjum sem valda eiturverkun á lifur, sérstaklega ef um er að ræða undirliggjandi skerta lifrarstarfsemi. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til breytinga á gildum fyrir lifrarstarfsemi.

Hugsanlega aukin hættu er á eiturverkunum á lifur hjá sjúklingum með jákvæðan Fíladelfíulitning þegar meðferð með týrósíkinásahemlum (t.d. imatinibi) er veitt samhliða meðferð með L-asparagínasa. Þetta þarf að taka til athugunar þegar notkun Oncaspar er íhuguð hjá þessum sjúklingahópi.

Bláæðastífla í lifur (hepatic veno-occlusive disease, VOD), þ.m.t. alvarleg, lífshættuleg og hugsanlega banvæn tilvik, hefur sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Oncaspar ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð, þ.m.t. meðan á innleiðslufasa fjölfasa krabbameinslyfjameðferðar stóð (sjá kafla 4.8).

Meðal teikna og einkenna bláæðastíflu í lifur eru hröð þyngdaraukning, vökvasöfnun með vökvasöfnun í kviðarhol (ascites), lifrarstækkun, blóðflagnafæð og hröð bilirúbínhækkun. Til að koma í veg fyrir þetta er mikilvægt að greina áhættuþætti svo sem lifrarkvilla sem þegar eru til staðar eða sögu um bláæðastíflu í lifur. Hröð greining og viðeigandi meðferð við bláæðastíflu í lifur skiptir sköpum. Meðhöndla á sjúklinga sem fá þennan kvilla samkvæmt venjubundnu verklagi.

Vegna hættu á bilirúbínhækkun í blóði er mælt með því að mæla bilirúbín í upphafi og fyrir hvern skammt.

Áhrif á miðtaugakerfi

Samsett meðferð með Oncaspar getur leitt til eiturverkana á miðtaugakerfi. Tilkynnt hefur verið um tilvik afturkræfs aftara heilakvillahækkun (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) (sjá kafla 4.8).

Oncaspar getur valdið einkennum frá miðtaugakerfi sem lýsa sér sem svefnhöfði, ringlun eða krampar. Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. slíkra einkenna, einkum ef Oncaspar er notað í tengslum við lyf sem hafa eiturverkanir á taugakerfi (eins og vinkristín og metótrexat, sjá kafla 4.5).

Mergbæling

Pegaspargasi getur valdið mergbælingu, annaðhvort beint eða óbeint (með því að breyta mergbælandi áhrifum annarra lyfja eins og metótrexats eða 6-merkaptópúríns). Því er hugsanlegt að notkun Oncaspar auki hættuna á sýkingum.

Lækkun á fjölda eitilímfrumna í blóði er oft talsverð og á fyrstu dögum eftir að meðferð hefst kemur oft fram eðlilegur eða of lítill fjöldi hvítkorna. Þetta getur tengst marktækri hækkun þvagsýru í sermi. Þvagsýrunýrnakvilli getur komið fram. Fylgjast skal náið með blóðhag og beinmerg sjúklingsins til að meta áhrif meðferðarinnar.

Ammoníakblæði

Asparagínasi auðveldar hraða umbreytingu asparagíns og glútamíns í asparssýru og glútamínsýru og ammoníak er sameiginleg aukaafurð beggja efnahvarfanna (sjá kafla 5.1). Gjöf asparagínasa í bláæð getur því valdið því að magn ammoníaks í sermi hækkar verulega eftir gjöf.

Einkenni ammoníakblæðis eru oft skammvinn og geta m.a. verið: ógleði, uppköst, höfuðverkur, sundl og útbrot. Í alvarlegum tilvikum getur heilakvilli komið fram með eða án skertar lifrarstarfsemi, einkum hjá eldra fólki, sem getur verið lífshættulegur eða banvænn. Ef einkenni ammoníaksblæðis eru fyrir hendi, skal fylgjast náið með ammoníaksgildum.

Getnaðarvarnir

Nota skal örugga getnaðarvörn aðra en töflur til inntöku meðan á meðferð með Oncaspar stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þar sem ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli getnaðarvarnartafna og pegaspargasa er notkun getnaðarvarnartafna ekki talin viðunandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lækkun sermipróteina af völdum pegaspargasa getur aukið eiturverkun annarra lyfja sem eru próteinbundin.

Auk þess getur pegaspargasi truflað verkunarhátt annarra efna sem þarfnast frumuskiptingar til að hafa áhrif, t.d., metótrexats, með því að hamla próteinmyndun og frumuskiptingu. Metótrexat og cýtarabín geta haft áhrif á Oncaspar með öðrum hætti: Ef þau eru gefin á undan geta þau aukið verkun pegaspargasa á samverkandi hátt (synergistically). Ef þessi lyf eru gefin síðar getur það dregið úr virkni pegaspargasa.

Pegaspargasi getur truflað umbrot og úthreinsun annarra lyfja vegna áhrifa hans á próteinmyndun og lifrarstarfsemi og vegna samhliða notkunar með öðrum krabbameinslyfjum sem vitað er að hafa milliverkanir við CYP-ensím.

Notkun Oncaspar getur leitt til sveiflna í storkubáttum. Þetta getur stuðlað að tilhneingingu til blæðingar og/eða segamyndunar. Því er þörf á aðgát þegar segavarnarlyf svo sem kúmarín, heparín, dípýridamól, asetýlsalisýlsýra eða bólgueyðandi lyf án stera eru gefin samhliða, eða þegar um er að ræða samhliða krabbameinslyfjameðferð, þ.m.t. með metótrexati, daunorúbicíni eða barksterum.

Þegar sykursterar (t.d., prednisón) og pegaspargasi eru gefin á sama tíma geta breytingar á storkugildum orðið greinilegri (t.d., lækkun fíbrínógens og skortur á andtrombíní III, ATIII).

Pegaspargasi getur aukið hættu á beindrepi af völdum sykurstera hjá börnum og unglíngum ef slík meðferð er veitt samhliða, og er tíðnin meiri hjá stúlkum, vegna hugsanlegrar aukningar á útsetningu fyrir dexametasoni (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðferð með vinkristíni strax fyrir eða samtímis getur aukið eiturverkun pegaspargasa. Gjöf Oncaspar á undan vinkristín getur aukið eiturverkanir á taugar af völdum vinkristíns. Því skal gefa vinkristín a.m.k. 12 klukkustundum áður en Oncaspar er gefið í því skyni að lágmarka eiturverkun.

Ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun á milli pegaspargasa og getnaðarvarnartafna vegna eiturverkunar sem pegaspargasi hefur á lifur og getur skert úthreinsun getnaðarvarnartafna um lifur. Því er samhliða gjöf Oncaspar og getnaðarvarnartafna ekki ráðlögð. Konur á barneignaraldri skulu nota aðrar getnaðarvarnir en getnaðarvarnartöflur (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Samtímis bólusetning með lifandi bóluefnum kann að auka hættu á alvarlegum sýkingum sem rekja má til ónæmisbælandi virkni pegaspargasa, tilvist undirliggjandi sjúkdóms og samhliða krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 4.4). Því á ekki að bólusetja með lifandi bóluefnum fyrr en 3 mánuðum eftir að heildarmeðferð við hvítblæði hefur verið hætt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Bæði karlar og konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Oncaspar stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þar sem ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli getnaðarvarnartafna og pegaspargasa eru getnaðarvarnartöflur ekki taldar nægilega öruggar við slíkar

klínískar aðstæður. Konur á barneignaraldri verða að nota aðrar getnaðarvarnir en getnaðarvarnartöflur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun L-asparagínasa og engar upplýsingar um notkun Oncaspar á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á æxlun hafa verið gerðar með pegaspargasa en dýrarannsóknir með L-asparagínasa hafa sýnt fram á fósturskemmdir (sjá kafla 5.3). Þar af leiðandi og vegna lyfjafræðilegra eiginleika lyfsins á ekki að nota Oncaspar á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar kalli á meðferð með pegaspargasa.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pegaspargasi skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum lyfsins. Sem varúðarráðstöfun skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Oncaspar stendur og ekki má hefja hana á ný fyrr en meðferð með Oncaspar er hætt.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum pegaspargasa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Oncaspar hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Oncaspar ásamt öðrum krabbameinslyfjum: svefnhöfga, ringlun, sundl, yfirlíð, flog. Ráðleggja skal sjúklingum að aka ekki og nota ekki vélar á meðan þeir fá Oncaspar og ef þeir finna fyrir þessum eða öðrum aukaverkunum sem geta dregið úr hæfni þeirra til að aka eða stjórna vélum (sjá kafla 4.4).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanirnar sem lýst er í þessum kafla eru fengnar úr klínískum rannsóknargögnum og reynslu eftir markaðssetningu Oncaspar hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði. Öryggisupplýsingarnar eru byggðar á slembiröðuðum, stýrðum, framsýnum, opnum, fjölsetra rannsóknum þar sem Oncaspar í skammtinum 2.500 ein./m² í bláæð var notað sem samanburðarmeðferð (rannsóknir DFCI 11-001 og AALL07P4). Að auki voru tekin með í öryggisniðið gögn úr öðrum rannsóknum á Oncaspar, svo sem rannsókn þar sem borin voru saman lyfjahvörf pegaspargasa í lausn og frostþurrkaðs lyfs (CL2-95014-002), sjálfstæðri framhaldsrannsókn hennar (roll over study) (CL2-95014-003) og rannsóknir þar sem það var gefið í vöðva (rannsóknir CCG-1962 og CCG-1991) voru einnig notaðar við ákvörðun á öryggi (sjá upplýsingar um CCG-1962 og CCG-1991 í kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar við notkun Oncaspar (sem komu fram í a.m.k. 2 rannsóknum með tíðni >10%) voru m.a.: aukning á alanínamínótransferasa, aukning á aspartatamínótransferasa, aukning á bilirúbíni í blóði, lenging á tromboplastíntíma, hækkun þríglýseríða í blóði, blóðsykurshækkun og daufkyrningafæð með sótthita.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar við notkun Oncaspar (3. eða 4. stigs) sem komu fram í rannsóknum DFCI 11-001 og AALL07P4 með tíðni >5% voru m.a.: aukning á alanínamínótransferasa, aukning á aspartatamínótransferasa, aukning á bilirúbíni í blóði, daufkyrningafæð með sótthita, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun og brisbólga.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir og tíðni þeirra eru settar fram í töflu 1. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar

($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í meðferð með Oncaspar

MedDRA - Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Sýkingar, blóðsýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar: Daufkyrningafæð með sótthita Algengar: Blóðleysi, storkukvilli Tíðni ekki þekkt: Beinmergsbilun
Ónæmiskerfi	Mjög algengar: Ofnæmi, ofsakláði, bráðaofnæmisviðbrögð Tíðni ekki þekkt: Bráðaofnæmislost
Efnaskipti og næring	Mjög algengar: Minnkuð matarlyst, blóðsykurhækkun Algengar: Blóðfituhækkun, hækkað kólesteról í blóði Tíðni ekki þekkt: Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, blóðsykurlækkun
Geðræn vandamál	Tíðni ekki þekkt: Ringlun
Taugakerfi	Algengar: Flog, útlægur hreyfitaugakvilli, yfirið Sjaldgæfar: Afturkræfur aftari hvítuheilakvilli Tíðni ekki þekkt: Svefnhöfgi, skjálfti*
Æðar	Mjög algengar: Segarek** Algengar: Segamyndun*** Tíðni ekki þekkt: Heilablóðfall, blæðing, segamyndun í efri þykktarstokki (superior sagittal sinus)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Súrefnisskortur
Meltingarfæri	Mjög algengar: Brisbólga, niðurgangur, kviðverkir, ógleði Algengar: Uppköst, munnbólga, skinuholsvökvi Sjaldgæfar: Brisbólga með drepi, brisbólga með blæðingum Tíðni ekki þekkt: Sýndarblaðra í brisi, vangakirtilsbólga*
Lifur og gall	Algengar: Eiturverkanir á lifur, fitulifur Sjaldgæfar: Lifrardrep, gula, gallteppa, lifrabilun Tíðni ekki þekkt: Bláæðastífla
Húð og undirhúð	Mjög algengar: Útbrot Tíðni ekki þekkt: Húðþekjudrepslos*
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar: Verkir í útlimum Tíðni ekki þekkt: Beindrep (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Nýru og þvaggfæri	Tíðni ekki þekkt: Bráð nýrnabilun*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Tíðni ekki þekkt: Sótthiti
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar: Þyngdartap, blóðalbúmínlækkun, hækkað gildi alanínámínótransferasa, hækkað gildi aspartatamínótransferasa, blóðþríglyseríðhækkun, lækkað gildi fíbrínógens í blóði, hækkað gildi lípasa, hækkað gildi amýlasa, lenging á tromboplastíntíma, hækkað gildi gallrauða, lækkað gildi andtrombíns III****, fækkun daufkyrninga**** Algengar: Lenging á prótrombíníntíma, hækkað INR-gildi (international normalized ratio), blóðkalíumlækkun, blóðkólesterólhækkun, blóðfíbrínógenlækkun, hækkað gildi gamma-glútamýl transferasa Tíðni ekki þekkt: Hækkað gildi þvagefnis í blóði, mótefni gegn pegaspargasa, fækkun blóðflagna, ammóníakblæði

MedDRA - Flokkun eftir líffærum**Aukaverkun**

*Aukaverkanir sem komu í ljós við notkun á öðrum asparaginösum í flokknum
** Tilvik lungnasegareks, segamyndunar í bláæðum, segamyndunar í útlimabláæðum og grunnlægrar segabláæðabólgu komu fram í DFCI 11-001
***Skýring: Segamyndun í miðtaugakerfi
**** Tilvik lækkaðs gildis andtrombíns III og fækkunar daufkyrninga sáust í CL2-95014-002 og CL2-95014-003 rannsóknunum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tengdar meðferð með asparaginase. Þótt þær hafi ekki verið tengdar sérstaklega við notkun á pegaspargasa kunna þær að koma fram þegar Oncaspar er notað.

Blóð og eitlar

Oncaspar getur leitt til vægrar eða miðlungsmikillar mergbælingar og það getur haft áhrif á allar þrjár frumulínur blóðsins.

Um helmingur allra alvarlegra blæðinga og segamyndana hefur áhrif á heilæðar og getur leitt til dæmis til heilablóðfalls, flogs, höfuðverkja eða meðvitundarleysis.

Taugakerfi

Oncaspar getur valdið truflunum í miðtaugakerfi sem lýsa sér í krömpum, en sjaldnar sem ringlun eða svefnhöfgi (væg skerðing á meðvitund).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)) komið fram.

Örsjaldan hefur tilvikum af vægum skjálfta í fingrum verið lýst.

Meltingarfæri

Um helmingur sjúklinga finnur fyrir vægum eða miðlungsmiklum viðbrögðum í meltingarfærum á borð við lystarleysi, ógleði, uppköst, krampa í kviðarholi, niðurgang og þyngdartap.

Algengt er að bráð brisbólga komi fyrir. Komið hafa upp einstök tilvik um myndun sýndarblaðra (allt að fjórum mánuðum eftir síðustu meðferð).

Brisbólga með blæðingum eða drepi kemur mjög sjaldan fyrir. Lýst hefur verið einu tilfelli brisbólgu með samhliða bráðri vangakirtilsbólgu við meðferð með L-asparagínasa. Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá brisbólgu með blæðingum eða drepi sem leitt hefur til dauðsfalla.

Borið getur á amýlasahækkun í sermi á meðan meðferð með Oncaspar stendur og einnig eftir að henni er hætt.

Nýru og þvægfæri

Bráð nýrnabilun getur komið fram þegar farið er eftir skammtaáætlunum með L-asparagínasa en það gerist í mjög sjaldgæfum tilfellum.

Húð og undirhúð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram í húð. Greint hefur verið frá einu tilviki um húðþekjudrepslos (Lyells-heilkenni) í tengslum við L-asparagínasa.

Innkirtlar

Breytingar á starfsemi innkirtla briskirtils eru algengar og koma aðallega fram sem óeðlileg umbrot glúkósa. Greint hefur verið frá bæði ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og aukinni flæðispennu í tengslum við blóðsykurshækkun, sem yfirleitt er hægt að bregðast við með því að gefa insúlín.

Efnaskipti og næring

Breytingar á lípíðagildum í sermi hafa komið fram sem í flestum tilvikum voru án klínískra einkenna og eru mjög algengar.

Hækkun á þvægfni í sermi kemur reglulega fram, er óháð skammti og næstum alltaf merki um ójafnvægi í fornýrnaefnaskiptum (e. pre-renal metabolic imbalance).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sóttthiti getur komið fram eftir inndælingu sem venjulega hjaðnar sjálfkrafa.

Ónæmiskerfi

Greinst hafa sértæk mótefni gegn pegaspargasa, í sjaldgæfum tilvikum voru þau í tengslum við ofnæmisviðbrögð. Einnig hafa hlutleysandi mótefni sem draga úr klínískri verkun verið skráð.

Meðan á meðferð stendur geta komið fram ofnæmisviðbrögð við Oncaspar, þ.m.t. lífshættulegt bráðaofnæmi, ofsabjúgur, þroti í vörum, þroti í augum, hörundsroði, lækkaður blóðþrýstingur, berkjukrampi, mæði, kláði og útbrot (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Lifur og gall

Breytingar á lifrargildum eru algengar. Ekki er óalgengt að skammtaháð hækkun transamínasa og bilírúbíns í sermi komi fram.

Hröð þyngdaraukning, vökvasöfnun með vökvasöfnun í kviðarhol (ascites), lifrarstækkun sem tengist hraðri hækkun bilírúbíns í sermi, og viðvarandi blóðflagnafæð geta bent til að hætta sé á að alvarleg bláæðastífla í lifur komi fram, sem getur verið banvæn ef hún er ekki meðhöndluð (sjá kafla 4.4).

Fitulifur getur oft komið fram. Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um gallteppu, gulu, lifrarfrumudrep og lifrabilun sem leiddu til dauða.

Skert próteinmyndun getur leitt til lækkunar á próteinum í sermi. Hjá meirihluta sjúklinga kemur fram skammtaháð lækkun á albúmíni í sermi meðan á meðferð stendur.

Tegundir aukaverkana Oncaspar eru svipaðar aukaverkunum upprunalegs ópegýleraðs L-asparagínasa (t.d. upprunalegs *E. coli* asparagínasa).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um tilvik ofskömmunar vegna slysnis við notkun Oncaspar. Eftir ofskömmun hefur borið á aukningu lifrarensíma, útbrotum og bilírúbínhækkun í blóði. Engin sértæk lyfjafræðileg meðferð er til við ofskömmun. Við ofskömmun þarf að fylgjast vel með einkennum um aukaverkanir hjá sjúklingum og veita þeim viðeigandi meðferð við einkennum ásamt stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf og lyf til ónæmistemperunar, önnur æxlishemjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX24

Verkunarháttur

L-asparagínasi verkar þannig að ensímklofningur á sér stað í amínósýrunni L-asparagínasa sem skiptir henni í asparssýru og ammoníak. Þegar L-asparagín eyðist í blóði leiðir það til hömlunar á próteinmyndun, DNA-myndun og RNA-myndun, einkum í hvítblæðikímfrumum sem eru ekki færar um að mynda L-asparagín og verða því fyrir stýrðum frumudauða.

Hins vegar eru eðlilegar frumur færar um að mynda L-asparagín og verða fyrir minni áhrifum af hraðri eyðingu þess meðan á meðferð með ensíminu L-asparagínasa stendur. Pegýlering breytir ekki ensímeiginleikum L-asparagínasa en hún hefur áhrif á lyfjahvörf og ónæmingargetu ensímsins.

Lyfhrif

Áhrif L-asparagínasa á hvítblæði tengist viðvarandi eyðingu á L-asparagíni í blóði og heila- og mænuvökva. Lagt var mat á lyfhrif Oncaspar eftir gjöf í vöðva (rannsókn CCG-1962) og í bláæð (AALL07P4).

Í rannsókn CCG-1962 var lagt mat á lyfhrif Oncaspar með raðmælingum á asparagíni í sermi (n=57) og heila- og mænuvökva (n=50) hjá nýgreindum sjúklingum á barnsaldri með brátt eitilfrumuhvítblæði með hefðbundna hættuflokkun sem fengu þrjá skammta af Oncaspar (2.500 ein./m² líkamsyfirborðs) í vöðva, einn við innleiðslu og tvo meðan á seinni fasa upprætíngarmeðferðar stóð (e. delayed intensification treatment phases). Lækkun á þéttni asparagíns í sermi kom fram 4 dögum frá fyrsta innleiðsluskammtinum og náði sýnilegu lágildri 10 dögum eftir skammtinn. Þéttni asparagíns í sermi sem nam u.þ.b. 1 µm hélst í u.þ.b. 3 vikur. Þéttni asparagíns lækkaði í <3 µm þegar asparagínasavirkni var > 0,1 ein./ml. Þéttni asparagíns í heila- og mænuvökva sem var 2,3 µm fyrir meðferð lækkaði í 1,1 µm á degi 7 og 0,6 µm á degi 28 eftir innleiðingu (sjá verkun og öryggi).

Í rannsókn AALL07P4 voru lyfhrif Oncaspar metin hjá 47 metanlegum einstaklingum með B- undanfara bráðs eitilfrumuhvítblæðis með mikla áhættu sem fengu skammta af Oncaspar 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs í bláæð í innleiðslu- og upprætíngarfösunum. Plasmáþéttni L-asparagíns lækkaði undir magngreiningarmörk prófunarinnar innan 24 klst. eftir innleiðslu og fyrsta upprætíngarskammt Oncaspar og eyðing var viðvarandi í u.þ.b. tvær vikur. Þéttni asparagíns í heila- og mænuvökva lækkaði á 4. degi eftir innleiðsluskammtinn og var að mestu ógreinanleg á 18. degi eftir skömmtun.

Samkvæmt niðurstöðum úr þessum tveimur rannsóknum viðheldur 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs skammtur af Oncaspar sem gefinn er í vöðva (CCG-1962) og í bláæð (AALL07P4) eyðingu L-asparagíns í u.þ.b. tvær vikur eftir skömmtun.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Oncaspar var metið á grundvelli þriggja klínískra rannsókna með Oncaspar stungulyfs- eða innrennslislausn, sem fyrstavalmeðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði: Rannsókn CCG-1962 hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði í venjulegri áhættu; rannsókn AALL07P4 hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði í mikilli áhættu og rannsókn DFCI 11-001 hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði, bæði í venjulegri og mikilli áhættu.

Verkun Oncaspar hjá sjúklingum með illviðráðanlegt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumuhvítblæði þar sem bakslag hefur komið fram og með sögu um fyrri klínísk ofnæmisviðbrögð við upprunalegum *E. coli* L-asparagínasa byggðist á hópi 94 sjúklinga úr sex opnum rannsóknum [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 og ASP-001C/003C].

Fyrstavalmeðferð (Sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði án ofnæmis fyrir upprunalegum *E. Coli* L-asparagínasa)

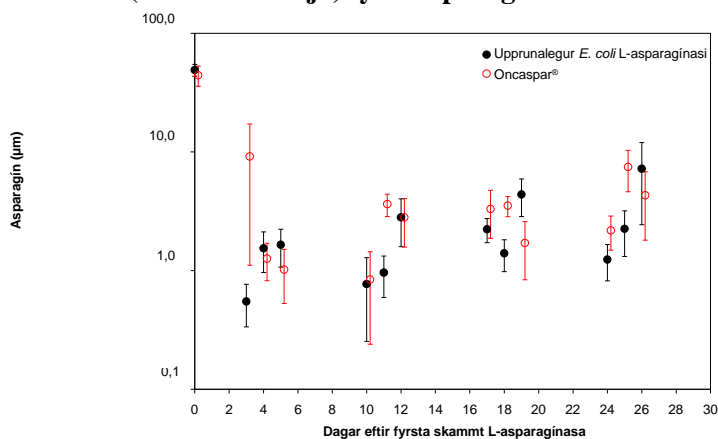
Öryggi og verkun Oncaspar var metið í opinni, fjölsetra, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með virku lyfi (rannsókn CCG-1962). Í þessari rannsókn var 118 sjúklingum, börnum á aldrinum 1 til 9 ára með áður ómeðhöndlað brátt eitilfrumuhvítblæði og hefðbundna hættuflokkun slembiraðað 1:1 í meðferð með Oncaspar eða upprunalegum *E. coli* L-asparagínasa, sem hluta af samsettri meðferð. Oncaspar var gefið í vöðva í skammti sem var 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs á degi 3 í 4 vikna upphafsfasanum og á degi 3 í hvorum af tveimur 8 vikna seinni upprætíngarfösunum. Upprunalegur *E. coli* L-asparagínasi var gefinn í vöðva í skammtinum 6000 ein./m² líkamsyfirborðs þrisvar í viku, alls 9 skammtar í innleiðslufasanum og alls 6 skammtar í hvorum seinni upprætíngarfösunum.

Meginmat á verkun byggðist á sýnilega sambærilegri eyðingu asparagíns (umfang og lengd) í hópnum sem fékk Oncaspar og hópnum sem fékk upprunalegan *E. coli* L-asparagínasa. Sérstakt markmið í

rannsóknaráætluninni var að ná fram svipaðri eyðingu asparagíns sem nam sermisþéttinni $\leq 1 \mu\text{m}$. Hlutfallið fyrir sjúklinga sem náðu þessu eyðingarstigi var svipað hjá rannsóknarhópnum tveimur í öllum 3 meðferðarfösunum á tilgreindum tímapunktum í rannsóknaráætluninni.

Í öllum fösum meðferðarinnar lækkaði þéttni asparagíns í sermi innan 4 daga frá fyrsta asparagínasaskammti sem gefinn var í viðkomandi meðferðarfasa og hélst lág í u.þ.b. 3 vikur bæði í hópnum sem fékk Oncaspar og hópnum sem fékk *E. coli* L-asparagínasa. Sermisþéttni asparagíns við innleiðslu meðferðar er sýnd á mynd 1. Mynstrið fyrir eyðingu asparagíns í sermi í seinni upprætningarfösunum tveimur er ekki ósvipað mynstrinu fyrir eyðingu asparagíns í sermi í innleiðslufasanum.

Mynd 1: Meðaltal (\pm staðalskekkja) fyrir asparagín í sermi í innleiðslufasa rannsóknar CCG-1962



Athugið: Oncaspar (2.500 ein./m² líkamsyfirborðs í vöðva) var gefið á degi 3 í 4 vikna innleiðslufasanum. Upprunalegur *E. coli* L-asparagínasi (6.000 ein./m² líkamsyfirborðs í vöðva) var gefinn 3 sinnum í viku, 9 skammtar við innleiðslu.

Þéttni asparagíns í heila- og mænuvökva var metin hjá 50 sjúklingum meðan á innleiðslufasanum stóð. Asparagín í heila- og mænuvökva minnkaði úr meðaltalsþéttinni 3,1 μm fyrir meðferð í 1,7 μm á degi 4 ± 1 og í 1,5 μm 25 ± 1 dögum eftir gjöf Oncaspar. Niðurstöðurnar voru svipaðar þeim sem komu fram hjá hópnum sem fékk upprunalegan *E. coli* L-asparagínasa.

Upplýsingar um lifun án aukaverkana (e. Event-Free Survival) fyrir Oncaspar og upprunalegan *E. coli* L-asparagínasa eru teknar saman í töflu 2, rannsókn CCG-1962 var ekki hönnuð til að meta mismunandi tíðni lifunar án aukaverkana.

Tafla 2: Tíðni lifunar án aukaverkana eftir 3, 5 og 7 ár (rannsókn CCG-1962)

	Oncaspar	Upprunalegur <i>E. coli</i> L-asparagínasi
Tíðni lifunar án aukaverkana eftir 3 ár, % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Tíðni lifunar án aukaverkana eftir 5 ár, % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Tíðni lifunar án aukaverkana eftir 7 ár, % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Algengustu aukaverkanirnar í rannsókn CCG-1962 voru sýkingar, þ.m.t. tvær lífshættulegar sýkingar (1 sjúklingur úr hvorum hópi). Á heildina litið voru tíðni og gerð aukaverkana af 3. og 4. stigi svipaðar

í báðum meðferðarhópnum. Tveir sjúklingar í Oncaspar-hópnum fengu ofnæmisviðbrögð meðan á seinni upprættingarfasa nr. 1 stóð (1. stigs ofnæmisviðbrögð og 3. stigs ofsakláði).

Forrannsókn var gerð hjá nýgreindum sjúklingum á aldrinum 1 til <31 árs með B-undanfara bráðs eitilfrumuhvítblæðis með mikla áhættu (e. high risk B-precursor ALL) (rannsókn AALL07P4). Þetta var opin, slembiröðuð samanburðarrannsókn þar sem annað pegýlerað asparagínasa rannsóknarlyf var borið saman við Oncaspar sem hluta af fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð sem fyrsta meðferðarvalkost við bráðu eitilfrumuhvítblæði. Viðmið fyrir hvít blóðkorn voru: a) Aldur 1-10 ára: Hvít blóðkorn $\geq 50.000/\mu\text{l}$, b) Aldur 10–30 ára: Öll hvít blóðkorn, c) Fyrri sterameðferð: Öll hvít blóðkorn. Sjúklingar máttu ekki hafa fengið frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð að undanskildum sterum og cýtarabíni í mænuvökva. Alls tóku 166 sjúklingar þátt í rannsókninni, 54 sjúklingum var slembiraðað í meðferð með 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs af Oncaspar og 111 sjúklingum var slembiraðað í meðferð með pegýleraða asparagínasa rannsóknarlyfinu. Oncaspar var gefið í bláæð í skammtinum 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs við innleiðslu, upprættingu, seinkaða upprættingu og viðhaldsmillifasa hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði og mikla áhættu og sem fengu aukna Berlín-Frankfurt-Münster-meðferð. Hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Oncaspar og voru með neikvæða stöðu hvað varðar metanlegar lágmarkssjúkdómsleifar (minimal residual disease, MRD) (<0,1% hvítblæðisfrumur í beinmerg) á degi 29 eftir innleiðingu var 80% (40/50). Eftir 4 ár var tíðni lifunar án aukaverkana 81,8% [95% CI 62,9-91,7%] hjá hópnum sem fékk Oncaspar og tíðni heildarlifunar 90,4% [95% CI 78,5-95,9%]. Hjá hópnum sem fékk Oncaspar var heildartíðni ofnæmis af öllum stigum 5,8%, heildartíðni bráðaofnæmis var 19,2% og brisbólgu 7,7%. Heildartíðni daufkyrningafæðar með sóttþita af 3. stigi eða hærra var 15,4%.

Rannsókn DFCI 11-001, sem framkvæmd er af Dana Farber krabbameinsstofnuninni (DFCI), er yfirstandandi, slembiröðuð, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði á pegýleruðum asparagínasa rannsóknarlyfjum sem gefin eru í bláæð samanborið við Oncaspar, hjá börnum og unglimum á aldrinum 1 til <22 ára með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði sem fá meðferð með stuðningi DFCI. Alls var 239 sjúklingum slembiraðað, af þeim fengu 237 meðferð með rannsóknarlyfi (146 karlar og 91 kona), þar af fengu 119 sjúklingar (115 með greininguna brátt eitilfrumuhvítblæði) meðferð með Oncaspar 2.500 ein./m². Meðferð var veitt meðan á innleiðingu stóð (dagur 7) og síðan á 2 vikna fresti í samtals 30 vikur eftir innleiðslumeðferðina. Slembiröðun sjúklinga var lagskipt byggt á áhættuhóp (stöðluð/mikil/mjög mikil áhætta) fyrir bæði brátt B- og T-frumu eitilfrumuhvítblæði. Hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Oncaspar og voru með metanlegar lágmarkssjúkdómsleifar eftir lága innleiðslu (low end-induction MRD) (<0,001 greinanlegur sjúkdómur) á degi 32 var 87,9% (80/91). Lifun án fylgikvilla eftir eitt ár var 98,0 [95% CI 92,3; 99,5]; heildarlifun eftir eitt ár var 100 [95% CI 100, 100] í rannsókninni.

Sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði og ofnæmi fyrir upprunalegum *E. coli* L-asparagínasa

Oncaspar var metið í sex opnum rannsóknum á illviðráðanlegum blóðsjúkdómum eða blóðsjúkdómum þar sem bakslag hefur komið fram. Í þessum rannsóknum voru samtals 94 sjúklingar með greininguna brátt eitilfrumuhvítblæði og sögu um fyrri klínísk ofnæmisviðbrögð við upprunalegum *E. coli* L-asparagínasa útsettir fyrir Oncaspar. Einn sjúklingur fékk Oncaspar í skömmtunum 250 og 500 ein./m² líkamsyfirborðs í bláæð. Aðrir sjúklingar fengu 2.000 eða 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs með gjöf í vöðva eða bláæð. Sjúklingar fengu Oncaspar sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð. Heildarniðurstöður greiningar á fimm rannsóknum sem byggðar voru á 65 sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem fengu Oncaspar og á hæstu meðferðarsvörum yfir allan rannsóknartímann kom fullkomið sjúkdómshlé fram hjá 30 sjúklingum (46%), sjúkdómshlé að hluta hjá 7 sjúklingum (11%) og bætt blóðmynd hjá 1 sjúklingi (2%). Í hinni rannsókninni þar sem 29 sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði og ofnæmi sem fengu Oncaspar voru 11 sjúklingar metnir með hliðsjón af svörum við innleiðslu. Af þeim náðu 3 sjúklingar fullkomnu sjúkdómshléi (27%), 1 sjúklingur náði sjúkdómshléi að hluta (9%), 1 sjúklingur náði bættri blóðmynd (9%) og 2 sjúklingar náðu verkun (18%). Verkun var skilgreind sem klínísk framför sem uppfyllti ekki skilyrði fyrir aðrar jákvæðar niðurstöður. Í viðhaldsfasanum voru 19 sjúklingar metnir, þar af náðu 17 sjúklingar fullkomnu sjúkdómshléi (89%) og 1 sjúklingur náði verkun (5%).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Oncaspar byggðust á virkni asparagínasa sem mæld var með ensímgreiningu eftir gjöf í vöðva (CCG-1962) og í bláæð (AALL07P4, DFCI 11-001).

Í rannsókn CCG-1962 náði meðalvirkni asparagínasa hámarksgildinu 1 ein./ml á 5. degi eftir inndælingu. Meðalhelmingunartími eftir frásog frá stungustað var 1,7 dagar og helmingunartími brotthvarfs var 5,5 dagar. Dreifingarrúmmál við jafnvægi og úthreinsun var áætlað 1,86 l/m² og 0,169 l/m² á dag, í sömu röð.

Í rannsókn AALL07P4 voru lyfjahvarfabreytur eftir stakan 2.500 ein./m² skammt í bláæð meðan á innleiðingu stóð reiknaðar út samkvæmt óskiptri (noncompartmental) lyfjahvarfagreiningu úr raðgreiningum á plasmasynum eins og fram kemur í töflu 3 (sjá kafla 5.1). C_{max} og AUC fyrir Oncaspar hafði tilhneigingu til að vera lægri hjá körlum, einstaklingum með stærra líkamsyfirborð og einstaklingum >10 ára. Við innleiðingu, eftir stakan skammt af Oncaspar 2.500 ein./m² í bláæð, var asparagínasavirkni ≥0,1 ein./ml viðvarandi í allt að 18 daga eftir skammt hjá 95,3% einstaklinga.

Tafla 3: Lyfjahvarfabreytur eftir stakan skammt af Oncaspar 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs í bláæð meðan á innleiðingu stóð (N=47; rannsókn AALL07P4)

Lyfjahvarfabreytur	Hreint meðaltal (staðalfrávik, SD)
C _{max} (mei./ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (klst.)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mei.·dag/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mei.·dag/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (dag) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dag) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (L) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 metanlegir einstaklingar.

[†] Miðgildi (10.; 90. hundraðsmörk).

[‡] N=46 metanlegir einstaklingar.

Í rannsókn DFCI 11-001 voru mælingar á asparagínasavirkni gerðar eftir stakan skammt af Oncaspar 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs í bláæð meðan á innleiðingu stóð og í tvær vikur eftir innleiðingu (sjá kafla 5.1). Við innleiðingu var asparagínasavirkni ≥0,1 ein./ml viðvarandi hjá 93,5% einstaklinga í allt að 18 daga eftir gjöf. Í fasanum eftir innleiðsluna var lágmarks (lágildis) asparagínasavirkni hærrí en 0,4 ein./ml viðvarandi hjá 100% einstaklinga frá viku 7 til viku 25. Þessar niðurstöður benda til þess að þegar Oncaspar 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs er gefið sem stakur og endurteknir skammtar á tveggja vikna fresti, er klínískt marktæk asparagínasavirkni viðvarandi á öllu skammtabilinu (þ.e. tvær vikur).

Sjúklingar með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði fengu staka inndælingu í vöðva með Oncaspar (2.500 ein./m² líkamsyfirborðs) eða upprunalegum asparagínasa úr *E. coli* (25.000 ein./m² líkamsyfirborðs) eða úr *Erwinia* (25.000 ein./m² líkamsyfirborðs). Helmingunartími brotthvarfs Oncaspar úr plasma var lengri (5,7 dagar) en helmingunartími brotthvarfs úr plasma fyrir upprunalegum asparagínasa úr *E. coli* (1,3 dagar) og *Erwinia* (0,65 dagar) og munurinn var tölfræðilega marktækur. Tafarlaus frumudauði hvítblæðifrumna *in vivo*, sem mældur var með ródamínflúrljómun, mældist eins með öllum þremur L-asparagínasalyfjunum.

Sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði og nokkur bakslög fengu annaðhvort meðferð með Oncaspar eða upprunalegum asparagínasa úr *E. coli* sem hluta af innleiðslumeðferð. Oncaspar var gefið í skammtinum 2.500 ein./m² líkamsyfirborðs með inndælingu í vöðva á degi 1 og 15 í innleiðslufasanum. Meðalhelmingunartími Oncaspar í plasma var 8 dagar hjá sjúklingum sem ekki höfðu ofnæmi (AUC 10,35 ein./ml/dag), og 2,7 dagar hjá sjúklingum með ofnæmi (AUC 3,52 ein./ml/dag).

Sérstakir hópar

Samanburðarrannsóknirnar voru ekki hannaðar til að meta lyfjahvörf Oncaspar formlega í tilteknum hópum. Í rannsókn á lyfjahvörfum Oncaspar á grundvelli gagna úr rannsóknum AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) og CCG-1962 (i.m.) kom fram að úthreinsun (línuleg og mettanleg) jókst u.þ.b. í réttu hlutfalli við líkamsyfirborð og dreifingarrúmmál jókst lítillega í réttu hlutfalli við líkamsyfirborð. Enginn tölfræðilega marktækur munur á lyfjahvörfum hjá körlum og konum kom fram í þessari greiningu.

Áhrif skertrar nýrna- og lifrarstarfsemi á lyfjahvörf Oncaspar hafa ekki verið metin. Þar sem pegaspargasi er prótein með mikilli mólþyngd skilst það ekki út um nýrun og því er ekki búist við neinum breytingum á lyfjahvörfum Oncaspar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Þar sem próteinkljúfarnir sem eru ábyrgir fyrir umbrotum Oncaspar dreifast víða í vefjum er hlutverk lifrarinnar ekki þekkt í þaula: Þó er ekki gert ráð fyrir að einhver skerðing á lifrarstarfsemi valdi klínískt marktækum vandkvæðum við notkun Oncaspar.

Engar upplýsingar liggja fyrir um aldraða sjúklinga.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt var fram á að lyfjahvörf/lyfhrif beggja lyfjaforma Oncaspar, stungulyfs-/innrennslislausnar og stungulyfs-/innrennslisstofns voru sambærileg, forklínískt séð, hjá hundum eftir stakan skammt og endurtekna skammta (500 ein./kg) í bláæð. Neðangreindar rannsóknir voru gerðar með lyfjaforminu stungulyfs- eða innrennslislausn.

Bráð eiturvekun

Eingöngu mjög stórir skammtar af pegaspargasa sem gefnir voru músum í kviðarhol sem stakir skammtar (25.000-100.000 ein./kg líkamsþyngdar) ollu dauða 14% þeirra músa sem meðhöndlaðar voru. Við sömu skammta kom fram væg eiturvekun á lifur. Aukaverkanir voru minnkuð líkamsþyngd, hárris og skert virkni. Minni miltisþyngd gæti verið merki um hugsanlega ónæmisbælandi áhrif meðferðarinnar.

Pegaspargasi þoldist vel bæði hjá rottum og hundum þegar það var gefið í bláæð í stökum skömmtum allt að 500 ein./kg líkamsþyngdar.

Eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Fjögurra vikna rannsókn á rottum sem fengu skammt af pegaspargasa 400 ein./kg/dag í kviðarhol leiddi til minnkaðrar fæðuinntöku og líkamsþyngdar miðað við samanburðarhópinn.

Þriggja mánaða rannsókn á músum með pegaspargasa við skammta allt að 500 ein./kg í kviðarhol eða í vöðva leiddi til lítilla breytinga á lifrarfrumum en aðeins við hæsta skammt í kviðarhol.

Tímabundið dró úr þyngdaraukningu og fram kom tímabundin lækkun á heildarfjölda hvíttra blóðkorna hjá hundum sem fengu pegaspargasa 1.200 ein./kg einu sinni í viku í 2 vikur. Aukin virkni glútamic-pýruvic transamínasa í sermi kom einnig fram hjá einum af hverjum fjórum hundum.

Ónæmingargeta

Engin ónæmisviðbrögð komu fram í 12 vikna rannsókn á músum þar sem pegaspargasi var gefinn vikulega í skammtinum 10,5 ein./mús í vöðva eða kviðarhol.

Eiturverkanir á æxlun

Engar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun voru gerðar með pegaspargasa.

Rannsóknir á fósturskemmandi verkun með L-asparagínasa sýndu vísbendingar um fósturskemmandi áhrif hjá rottum, sem fengu meðferð frá degi 6 til 15 á meðgöngu, með engin sýnileg áhrif (NOEL) að því er varðar vanskapandi áhrif við skammtinn 300 ein./kg í bláæð. Hjá kaninum sem fengu skammtana 50 eða 100 ein./kg í bláæð á degi 8 og 9 á meðgöngu olli meðferðin myndun lífvænlegra fósra með meðfædda vansköpun: Engin mörk sýnilegra áhrifa (NOEL) hafa verið ákvörðuð. Við

skammta á lækningalega bilinu komu fram fjölmörg tilvik um vanskapandi áhrif og fósturvísisdauða. Rannsóknir á áhrifum á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu voru ekki gerðar.

Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif og frjósemi

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum eða rannsóknir á áhrifum á frjósemi hjá dýrum voru ekki framkvæmdar með pegaspargasa.

Pegaspargasi reyndist ekki hafa stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi sem notaðist við *Salmonella typhimurium* stofna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat heptahýdrat
Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat
Natríumklóríð
Súkrósi
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Saltsýra (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas:

3 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við lægri hita en 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema að blöndunaraðferðin útiloki hættu á örverumengun. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 48 klukkustundir við 2 C-8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 C-8°C, nema blöndun/þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C–8°C).

Má ekki frjósa.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.3 um geymsluaðstæður blandaða og þynnta lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr tinnugleri af gerð I með tappa úr teygjanlegu klóróbútýlgúmmí, lokað með 20 mm innsigli úr áli með smelluloki og inniheldur 3.750 ein. af pegaspargasa.

Pakkingastærð með 1.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið getur valdið ertingu við snertingu. Því verður að sýna sérstaka varúð við meðhöndlun og gjöf duftsins. Forðast skal innöndun gufunnar og snertingu við húð og slímhúð, sérstaklega við augu; ef lyfið kemst í snertingu við augu, húð eða slímhúðir, skolið strax með miklu vatni í minnst 15 mínútur.

Oncaspar skal gefa í bláæð eða í vöðva eftir blöndun lyfsins. Duftið skal blanda með 5,2 ml af vatni fyrir stungulyf fyrir gjöf (sjá kafla 4.2).

Leiðbeiningar um meðhöndlun

1. Starfsmenn skulu fá þjálfun í meðhöndlun og flutningi lyfsins (útiloka skal þungað starfsfólk frá því að vinna með lyfið).
2. Viðhafa skal smitgát.
3. Fylgjast skal með verklagsreglum um rétta meðhöndlun æxlishefjandi lyfja.
4. Notkun einnota hanska og hlífðarfatnaðs við meðhöndlun Oncaspar er ráðlögð.
5. Allir hlutir til gjafar eða hreinsunar, þ.m.t. hanskar, skulu settir í úrgangspoka fyrir hættulegan úrgang til háhitabrennslu.

Blöndun

1. 5,2 ml af vatni fyrir stungulyf er sprautað í hettuglasið með sprautu og nál með sporvídd 21.
2. Velta skal hettuglasinu varlega þar til duftið hefur blandast.
3. Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus og laus við sýnilegar aðskotaagnir. Notið blönduðu lausnina ekki ef hún er skýjuð eða um botnfall er að ræða. Má ekki hrísta.
4. Nota skal lausnina innan 24 klukkustunda eftir blöndun þegar hún er geymd við lægri hita en 25°C.

Lyfjagjöf

1. Skoða skal innrennslislyf m.t.t. agna fyrir lyfjagjöf, eingöngu má nota tæra, litlausa lausn sem er laus við sýnilegar aðskotaagnir.
2. Gefa skal lyfið í bláæð eða í vöðva. Lausnina skal gefa hægt. Við inndælingu í vöðva skal magnið ekki fara yfir 2 ml hjá börnum og unglingum og 3 ml hjá fullorðnum. Við gjöf í bláæð skal þynna lausnina með 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða 5% glúkósalausn. Þynntu lausnina má gefa á 1 til 2 klukkustundum ásamt innrennsli sem þegar er í gangi, sem er annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml eða 5% glúkósi. Ekki má gefa önnur lyf í sama bláæðalegg meðan á gjöf Oncaspar stendur (sjá kafla 4.2). Eftir þynningu skal nota lausnina strax. Ef tafarlaus notkun er ekki möguleg, má geyma þynntu lausnina við 2°C-8°C í allt að 48 klukkustundir (sjá kafla 6.3).

Förgun

Oncaspar er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1070/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. janúar 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
BANDARÍKIN

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að skilgreina frekar verkun og öryggi Oncaspar hjá sjúklingum með nýgreint brátt eitilfrumuhvítblæði skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn	

Lýsing	Tímamörk
<p>CAALL-F01, framsýnni fjölsetra hóprannsókn sem lagði mat á notkun Oncaspar sem fyrsta meðferðarvalkost hjá börnum og unglíngum með brátt eitilfrumuhvítblæði ásamt fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð.</p> <p>Skýrslan úr klínísku rannsókninni skal lögð fram fyrir:</p>	<p>22. september 2027</p>

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Oncaspar 750 ein./ml stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
pegaspargasi

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 3.750 ein. af pegaspargasa.
Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 750 ein. af pegaspargasa (750 ein./ml).

3. HJÁLPAREFNI

Tvínatríumfosfat heptahýdrat, natríumtvíhýdrógenfosfat einhýdrat, natríumklóríð, súkrósi og natríumhýdroxíð og saltsýra (til að stilla pH).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
1 hettuglas með 3.750 ein. af pegaspargasa.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eða vöðva.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir blöndun skal nota lausnina strax.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Varúð: Sérstakar leiðbeiningar um meðhöndlun (sjá fylgiseðil)

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1070/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Oncaspar 750 ein./ml stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.
pegaspargasi
Til notkunar í bláæð eða vöðva.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3.750 ein.

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Oncaspar 750 ein./ml stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn pegaspargasi

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Oncaspar og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Oncaspar
3. Hvernig Oncaspar er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Oncaspar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Oncaspar og við hverju það er notað

Oncaspar inniheldur pegaspargasa sem er ensím (asparagínasi) sem brýtur niður asparagín, mikilvægan byggingarþátt í próteinum sem frumur geta ekki verið án. Eðlilegar frumur geta myndað asparagín fyrir sig sjálfar en sumar krabbameinsfrumur eru ekki færar um það. Oncaspar lækkar gildi asparagíns í krabbameinsfrumum í blóði og stöðvar vöxt þeirra.

Oncaspar er notað til meðferðar við bráðu eítílfrumuhvítblæði hjá börnum frá fæðingu til 18 ára aldurs og hjá fullorðnum. Brátt eítílfrumuhvítblæði er gerð krabbameins í hvítum blóðfrumum þar sem tiltekna óþroskaðar hvítfrumur (sem kallast eítílkímfrumur) byrja að fjölga sér stjórnlaust og koma þannig í veg fyrir myndun virkra blóðfrumna. Oncaspar er notað samhliða öðrum lyfjum.

2. Áður en þér er gefið Oncaspar

Ekki má nota Oncaspar

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pegaspargasa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið brisbólgu.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarlegar blæðingar eftir meðferð með asparagínasa.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið blóðtappa í kjölfar meðferðar með asparagínasa.

Látið lækninn vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Ef þú ert foreldri barns sem fær meðferð með Oncaspar, skaltu láta lækninn vita ef eitthvað af þessu á við um barnið þitt.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þér er gefið Oncaspar. Ekki er víst að lyfið henti þér:

- ef þú hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við asparagínasa á öðru formi, til dæmis kláða, roða eða bólgu í öndunarvegi, þar sem mjög alvarleg ofnæmisviðbrögð við Oncaspar geta komið fram.
- ef þú ert með blæðingarsjúkdóm eða hefur fengið alvarlega blóðtappa.
- ef þú færð hita. Þetta lyf getur aukið næmi fyrir sýkingum.
- ef lifrarstarfsemi þín hefur verið slæm, eða ef þú notar önnur lyf sem geta skaðað lifrina.

- ef Oncaspar er notað í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum geta komið fram skemmdir á lifur (alvarleg, lífshættuleg og hugsanlega banvæn tilvik bláæðastíflu í lifur) við notkun Oncaspar.
- ef Oncaspar er notað í samsettri meðferð getur það leitt til skemmda í miðtaugakerfi.
- ef þú ert með kviðverki. Bólga í brisi, sem í sumum tilvikum getur valdið dauða, getur komið fram við meðferð með Oncaspar.

Þetta lyf getur valdið sveiflum í storkuþáttum og kann að auka hættu á blæðingu og/eða storknun.

Tilkynnt hefur verið um aukaverkun sem nefnist beindrep (beinskemmdir) eftir markaðssetningu lyfsins, hjá börnum og unglíngum sem fengu Oncaspar (tíðnin var meiri hjá stúlkum), ef lyfið var notað samhliða sykurstærum (t.d. dexametasoni).

Ef þú ert foreldri barns í meðferð með Oncaspar skaltu láta lækinn vita ef eitthvað af ofangreindu á við um barnið.

Meðan á meðferð með Oncaspar stendur

Þegar Oncaspar er gefið verður fylgst náið með merkjum um alvarleg ofnæmisviðbrögð hjá þér í klukkustund eftir að meðferð hefst. Lækningabúnaður til meðhöndlunar ofnæmisviðbragða verður til taks nálægt þér.

Aðrar eftirlitsrannsóknir

Sykurgildi í blóði og þvagi, auk starfsemi lifrar og briss munu vera könnuð reglulega ásamt öðrum prófum til að fylgjast með heilsu þinni meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur þar sem þetta lyf getur haft áhrif á blóð þitt og önnur líffæri.

Notkun annarra lyfja samhliða Oncaspar

Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er mikilvægt þar sem Oncaspar gæti aukið aukaverkanir annarra lyfja með verkun sinni á lifrina sem gegnir mikilvægu hlutverki í að losa líkamann við lyf. Þar að auki er sérstaklega mikilvægt að þú láttir lækinn vita ef þú notar líka eitthvert eftirtalinna lyfja:

- bólusetningu með lifandi bóluefni innan þriggja mánaða eftir að meðferð við hvítblæði lauk. Þetta mun auka hættuna á alvarlegum sýkingum.
- víncristín, annað krabbameinslyf. Ef það er notað á sama tíma og Oncaspar er aukið hættu á aukaverkunum eða ofnæmisviðbrögðum.
- lyf sem draga úr storknunargetu blóðsins svo sem segavarnarlyf (t.d. kúmarín/warfarín og heparín), dípýridamol, asetýlsalisýlsýru eða bólgueyðandi verkjalyf (svo sem íbúprófen eða naproxen). Meiri hættu er á blæðingarsjúkdómum ef þessi lyf eru notuð samtímis Oncaspar.
- lyf þar sem frumuskipting er nauðsynleg til að áhrif komi fram, til dæmis metótrexat (lyf notað við krabbameini og til meðferðar við gigt) geta dregið úr áhrifum þess.
- prednisón, sterylyf. Ef það er notað á sama tíma og Oncaspar, aukast áhrifin á storknunargetu blóðsins.
- sykurstæra, ef lyfin eru notuð samtímis sem hluti ráðlagðrar meðferðar við hvítblæði getur Oncaspar aukið hættu á beindrepi (beinskemmdum) af völdum steranna hjá börnum og unglíngum, og er tíðnin meiri hjá stúlkum. Því á að láta lækinn vita tafarlaust ef vart verður við nýja verki í beinum (þ.e. verki í mjöðmum, hnjám eða baki).
- cýtarabín, lyf sem hægt er að nota í krabbameinsmeðferð og gæti haft truflandi áhrif á Oncaspar.

Oncaspar getur einnig valdið breytingum á lifrarstarfsemi sem geta haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Þú skalt ekki nota Oncaspar ef þú ert þunguð þar sem áhrif þess á meðgöngu hafa ekki verið rannsökuð. Læknirinn mun ákveða hvort sjúkdómurinn krefst meðferðar. Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð

með Oncaspar hefur verið hætt. Getnaðarvarnartöflur til inntöku eru ekki örugg getnaðarvörn meðan á meðferð með Oncaspar stendur. Spurðu lækinn og fáðu ráðleggingar um bestu getnaðarvörn sem þú getur notað. Karlar þurfa einnig að nota örugga getnaðarvörn meðan þeir eða makar þeirra fá meðferð með Oncaspar.

Ekki er vitað hvort pegaspargasi skilst út í brjóstamjólki. Sem varúðarráðstöfun skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Oncaspar stendur og ekki má hefja hana á ný fyrr en meðferð með Oncaspar hefur verið hætt.

Akstur og notkun véla

Ekki skal aka eða nota vélar þegar þetta lyf er notað vegna þess að það getur valdið syfju, þreytu eða ringlun.

Oncaspar inniheldur natríum

Lyfið inniheldur innan við 1 mmól af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær natríumsnautt.

3. Hvernig Oncaspar er gefið

Hugsanlegt er að þú fái samsetningu nokkurra lyfja fyrir lyfjagjöfina til að draga úr hættunni á að þú fái ofnæmisviðbrögð. Læknirinn mun ákveða hvort þörf sé á slíkri lyfjaforgjöf.

Meðferð með Oncaspar hefur verið ávísað af lækni sem hefur reynslu af lyfjum sem notuð eru til meðferðar við krabbameini. Læknirinn mun ákveða skammtastærð lyfsins og hversu oft það er gefið út frá aldri og líkamsstærð sem er reiknað út með hliðsjón af hæð þinni og þyngd.

Lyfið er gefið sem lausn með inndælingu í vöðva eða, ef það á frekar við, í bláæð.

Ef þér er gefinn of stór skammtur af Oncaspar

Þar sem læknirinn mun gefa lyfið er mjög ólíklegt að þér verði gefið meira en þú þarft.

Ef svo ólíklega vill til að þú fái of stóran skammt fyrir slysi mun heilbrigðisstarfsfólk fylgjast vandlega með þér og veita þér viðeigandi meðferð.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn **umsvifalaust vita** ef þú færð eitthvað af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bólga eða aðrar raskanir í brisi (brísbólga) sem valda alvarlegum magaverkum sem getur leitt aftur í bak, uppköst, blóðsykurshækkun;
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum á borð við útbrot, kláða, bólgu, ofsakláða, mæði, hraðan hjartslátt og blóðþrýstingsfall;
- Blóðtappar;
- Híti ásamt litlum fjölda hvítra blóðfrumna.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Alvarleg blæðing eða mar;
- Mikill skjálfti (krampi) og meðvitundarleysi;
- Alvarleg sýking með mjög háum hita;

- Lifrarvandamál (t.d. litabreyting á húð, þvagi eða hægðum og niðurstöður rannsókna sýna hækun á lifrarensímum eða bílírúbíni).

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Lifrabílin;
- Gula;
- Teppt gallflæði frá lifur (gallteppa);
- Eyðing lifrarfrumna (lifrarfrumudrep).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Alvarlegar húðbreytingar, svonefnt drep í húðþekju;
- Skert nýrnastarfsemi (t.d. breyting á þvaglátum, bjúgur á fótum og ökklum);
- Heilablóðfall;
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, sem geta valdið meðvitundarleysi og verið lífshættuleg (bráðaofnæmislost);
- Beinskemmdir (beindrep);
- Alvarleg tegund lifrarskemmda, bláæðastífla í lifur: meðal einkenna geta verið hröð þyngdaraukning, vökvasöfnun í kviðarholi (skinholsvökvi) sem veldur því að kviður þenst og stækkuð lifur (lifrarstækkun).

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn vita ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Breytingar á starfsemi í brisi;
- Þyngdartap;
- Verkur í fótlegg (sem getur verið einkenni blóðtappa), brjóstverkur eða mæði (sem geta verið einkenni blóðtappa í lungum, svokallaðs lungnasegareks);
- Lystarleysi, almennur slappleiki, uppköst, niðurgangur, ógleði;
- Hækkaður blóðsykur;
- Fækkun á hvítum blóðfrumum.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun á rauðum blóðkornum;
- Vökvasöfnun í maganum (skinholsvökvi);
- Hiti og flensulík einkenni;
- Munnangur;
- Verkir í baki, liðamótum eða kvið;
- Mikið magn af fitu og kólesteróli í blóðinu, lítið af kalíum í blóðinu.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni, sem er heilkenni sem einkennist af höfuðverk, rugli, krömpum og sjónmissi sem hverfur eftir nokkurn tíma.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Fækkun á blóðflögum;
- Hiti;
- Blöðrur í brisi, bólga í munnvatnskirtlum;
- Mikið magn af þvagefni í blóðinu; mótefni gegn Oncaspar; hækkað ammóníak í blóði; lækkuð blóðsykursgildi;
- Syfja, rugl, vægir kippir í fingrum.

Tilkynning aukaverkana

Láttu lækinn vita um allar aukaverkanir sem þú telur kunna að tengjast krabbameinslyfjameðferðinni. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá

Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Oncaspar

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2° C–8° C).
Má ekki frjósa.

Nota skal lyfið tafarlaust eftir að það hefur verið blandað og þynnt. Sé ekki hægt að nota lyfið tafarlaust má geyma þynnta lausnina við 2°C-8°C í allt að 48 klukkustundir.

Ekki skal nota lyfið ef blandaða lausnin er skýjuð eða um sýnilegar agnir er að ræða.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga ónotuðum lyfjum. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Oncaspar inniheldur

Virka innihaldsefnið er pegaspargasi. Hvert hettuglas inniheldur 3.750 ein. af pegaspargasa.

Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 750 ein. af pegaspargasa (750 ein./ml).

Önnur innihaldsefni eru: Tvínatríumfosfat heptahýdrat, natríumtvívívetnisfosfat einhýdrat, natríumklóríð, súkrósi, natríumhýdroxíð (til að stilla pH), saltsýra (til að stilla pH) (sjá kafla 2 *Oncaspar inniheldur natríum*).

Lýsing á útliti Oncaspar og pakkningastærðir

Oncaspar er hvítt til beinhvítt duft. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus og laus við sýnilegar aðskotaagnir.

Hver pakkning inniheldur 1 hettuglas úr gleri með 3.750 ein. af pegaspargasa.

Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland

Framleiðandi

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Eindregið er mælt með því að skrá heiti og lotunúmer lyfsins í hvert skipti sem Oncaspar er gefið sjúklingi, til að skrá tengsl sjúklings við lotu lyfsins.

Vegna ófyrirsjáanleika aukaverkana á einungis heilbrigðisstarfsfólk sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja að gefa Oncaspar.

Ofnæmisviðbrögð við Oncaspar, t.d. bráðaofnæmi, geta komið upp meðan á meðferð stendur, einkum hjá sjúklingum með sögu um ofnæmi við öðrum lyfjaformum L-asparagínasa. Hefðbundnar varúðarráðstafanir ættu að fela í sér að fylgjast með sjúklingunum í eina klukkustund og hafa til taks endurlífgunarbúnað og annað sem þarf til að fást við bráðaofnæmi með skjóttum hætti (adrenalín, súrefni, stera til inndælingar í bláæð o.s.frv.).

Upplýsa skal sjúklinga um hugsanleg ofnæmisviðbrögð við Oncaspar, þ.m.t. skyndilegt bráðaofnæmi. Sjúklingar sem fá Oncaspar eru í aukinni hættu á að fá blæðingar og segamyndunarkvilla. Útskýra skal fyrir sjúklingum að ekki megi nota Oncaspar á sama tíma og önnur lyf sem tengjast aukinni hættu á blæðingu (sjá kafla 2 *Notkun annarra lyfja samhliða Oncaspar*).

Lyfið getur valdið ertingu við snertingu. Því verður að sýna sérstaka varúð við meðhöndlun og gjöf duftsins. Forðast skal innöndun gufunnar og snertingu við húð og slímhúð, sérstaklega við augu; ef lyfið kemst í snertingu við augu, húð eða slímhúðir, skolið strax með miklu vatni í minnst 15 mínútur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um undirbúning, geymslu og förgun Oncaspar:

Leiðbeiningar um meðhöndlun

1. Starfsmenn skulu fá þjálfun í meðhöndlun og flutningi lyfsins (útiloka skal þungað starfsfólk frá því að vinna með lyfið).
2. Viðhafa skal smitgát.
3. Fylgjast skal með verklagsreglum um rétta meðhöndlun æxlishefjandi lyfja.
4. Notkun einnota hanska og hlífðarfatnaðs við meðhöndlun Oncaspar er ráðlögð.
5. Allir hlutir til gjafar eða hreinsunar, þ.m.t. hanskar, skulu settir í úrgangspoka fyrir áhættusaman úrgang til háhitabrennslu.

Blöndun

1. 5,2 ml af vatni fyrir stungulyf er sprautað í hettuglasið með sprautu og nál með sporvidd 21.
2. Velta skal hettuglasinu varlega þar til duftið hefur blandast.
3. Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus og laus við sýnilegar aðskotaagnir. Notið blönduðu lausnina ekki ef hún er skýjuð eða um botnfall er að ræða. Má ekki hrísta.
4. Nota skal lausnina innan 24 klukkustunda eftir blöndun þegar hún er geymd við lægri hita en 25 °C.

Lyfjagjöf

1. Skoða skal innrennslislyf m.t.t. agna fyrir lyfjagjöf, eingöngu má nota tæra, litlausa lausn sem er laus við sýnilegar aðskotaagnir.
2. Gefa skal lyfið í bláæð eða í vöðva. Lausnina skal gefa hægt. Við inndælingu í vöðva skal magnið ekki fara yfir 2 ml hjá börnum og unglíngum og 3 ml hjá fullorðnum. Við gjöf í bláæð skal þynna lausnina með 100 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi eða 5% glúkósalausn.

Þynntu lausnina má gefa á 1 til 2 klukkustundum ásamt innrennsli sem þegar er í gangi, sem er annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn eða 5% glúkósi. Ekki má gefa önnur lyf í sama bláæðalegg meðan á gjöf Oncaspar stendur.

Nota skal lausnina tafarlaust eftir þynningu. Sé ekki hægt að nota lyfið tafarlaust má geyma þynnta lausnina við 2°C-8°C í allt að 48 klukkustundir.

Förgun

Oncaspar er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs.