

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oncaspar 750 E/ml poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 3.750 eenheden (E)** pegaspargase*.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 750 E pegaspargase (750 E/ml).

* De werkzame stof is een covalent conjugaat van L-asparaginase, afkomstig van *Escherichia coli*, met mono-methoxypolyethyleenglycol.

** Eén eenheid is gedefinieerd als de hoeveelheid enzym die nodig is om 1 µmol ammoniak per minuut vrij te maken bij een pH-waarde van 7,3 en 37°C.

De werkzaamheid van dit geneesmiddel dient niet te worden vergeleken met de werkzaamheid van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit in dezelfde therapeutische klasse. Voor meer informatie, zie rubriek 5.1.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oncaspar is geïndiceerd als onderdeel van antineoplastische combinatietherapie voor acute lymfatische leukemie (ALL) bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar en volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oncaspar dient te worden voorgeschreven en toegediend door artsen en/of zorgpersoneel dat ervaring heeft met het gebruik van antineoplastische producten. Het dient uitsluitend te worden gegeven in een ziekenhuisomgeving waar de nodige reanimatieapparatuur aanwezig is. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen tijdens de hele toediening (zie rubriek 4.4).

Dosering

Oncaspar wordt gewoonlijk toegediend als onderdeel van combinatiechemotherapie-protocollen tezamen met andere antineoplastische middelen (zie ook rubriek 4.5).

Aanbevolen premedicatie

Geef patiënten bij wijze van premedicatie 30-60 minuten vóór toediening van Oncaspar paracetamol, een H-1-receptorblokker (bijv. difenhydramine) en een H-2-receptorblokker (bijv. famotidine) om het risico en de ernst van zowel infusie- als overgevoeligheidsreacties te verminderen (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten en volwassenen ≤ 21 jaar

De aanbevolen dosering bij patiënten die een lichaamsoppervlak (BSA) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ hebben en ≤ 21 jaar zijn, is om de 14 dagen 2.500 E pegaspargase (gelijk aan 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 lichaamsoppervlak.

Kinderen met een lichaamsoppervlak $< 0,6 \text{ m}^2$ dienen om de 14 dagen 82,5 E pegaspargase (gelijk aan 0,1 ml Oncaspar)/kg lichaamsgewicht te krijgen.

Volwassenen > 21 jaar

Tenzij anders is voorgeschreven, is de aanbevolen dosering voor volwassenen > 21 jaar om de 14 dagen 2.000 E pegaspargase (overeenkomend met 2,67 ml Oncaspar)/ m^2 lichaamsoppervlak.

De behandeling kan worden gecontroleerd aan de hand van de dalserumactiviteit van asparaginase zoals gemeten vóór de volgende toediening van pegaspargase. Indien de activiteitswaarden van asparaginase niet op het beoogde niveau uitkomen, zou overschakeling op een ander asparaginasepreparaat kunnen worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornissen

Aangezien pegaspargase een eiwit met een hoog moleculair gewicht is, wordt het niet via de nieren uitgescheiden. Derhalve is bij patiënten met een nierstoornis geen dosisaanpassing nodig.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een leverstoornis is geen dosisaanpassing nodig.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten ouder dan 65 jaar.

Wijze van toediening

Oncaspar kan hetzij via intramusculaire (i.m.) injectie, hetzij via intraveneuze (i.v.) infusie worden toegediend.

Bij kleinere hoeveelheden verdient intramusculaire toediening de voorkeur. Bij toediening van Oncaspar via intramusculaire injectie mag de hoeveelheid die op één plaats wordt geïnjecteerd bij kinderen en jongeren niet groter zijn dan 2 ml en bij volwassenen niet groter dan 3 ml. Indien een grotere hoeveelheid wordt gegeven, dient de dosis te worden verdeeld en op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

Een intraveneuze infusie van Oncaspar wordt gewoonlijk gegeven over een periode van 1 à 2 uur in een 100 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of een 5% glucoseoplossing.

De verdunde oplossing kan worden gegeven tezamen met een reeds lopende infusie van hetzij natriumchloride 9 mg/ml, hetzij 5% glucose. Infundeer tijdens de toediening van Oncaspar geen andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn.

Voor instructies voor reconstitutie en verdunning van dit geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen). Ernstige leverstoornis (bilirubine > 3 maal bovengrens van normaal (ULN); transaminasen > 10 maal ULN).

Voorgeschiedenis van ernstige trombose bij eerdere behandeling met L-asparaginase.

Voorgeschiedenis van pancreatitis, waaronder pancreatitis gerelateerd aan eerdere behandeling met L-asparaginase (zie rubriek 4.4).

Voorgeschiedenis van ernstige bloedingen bij eerdere behandeling met L-asparaginase (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Antistoffen tegen asparaginase

De aanwezigheid van antistoffen tegen asparaginase kan gepaard gaan met lage activiteitsniveaus van asparaginase vanwege de mogelijk neutraliserende werking van deze antistoffen. In dergelijke gevallen dient overschakeling op een ander asparaginasepreparaat te worden overwogen.

Het activiteitsniveau van asparaginase in serum of plasma kan worden gemeten om een versnelde afname van de werking van asparaginase uit te sluiten.

Overgevoeligheid

Tijdens de behandeling kunnen zich overgevoelighedsreacties op pegaspargase voordoen, waaronder levensbedreigende anafylaxie, inclusief bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor *E. coli*-afgeleide asparaginaseformuleringen. Andere overgevoelighedsreacties kunnen angio-oedeem, lipzwellig, oogzwellig, erytheem, verlaagde bloeddruk, bronchospasme, dyspneu, pruritus en huiduitslag omvatten (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Geef patiënten 30-60 minuten vóór toediening van Oncaspar premedicatie (zie rubriek 4.2).

Als routinevoorzorgsmaatregel dient de patiënt na de toediening gedurende een uur te worden bewaakt, waarbij reanimatieapparatuur en andere gepaste middelen voor de behandeling van anafylaxie beschikbaar moeten zijn (epinefrine, zuurstof, intraveneuze steroïden, enz.). Bij patiënten met ernstige overgevoelighedsreacties dient de behandeling met Oncaspar te worden gestaakt (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Afhankelijk van de ernst van de symptomen kan de toediening van antihistaminica, corticosteroïden en vasopressoren geïndiceerd zijn als een tegenmaatregel.

Effecten op de pancreas

Pancreatitis, waaronder hemorragische of necrotiserende pancreatitis met fatale afloop, is gemeld bij patiënten die Oncaspar ontvingen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van pancreatitis die, wanneer ze niet worden behandeld, fataal kunnen zijn.

Bij vermoeden van pancreatitis moet de behandeling met Oncaspar worden stopgezet. Als de diagnose van pancreatitis wordt bevestigd, dient niet opnieuw met Oncaspar te worden gestart.

Serumamylase en/of -lipaseconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd om vroege tekenen van pancreasontsteking te identificeren. De bloedglucoseconcentraties dienen te worden gecontroleerd omdat verstoorde glucosetolerantie kan optreden bij het gelijktijdig gebruik van Oncaspar met prednison.

Coagulopathie

Er kunnen zich ernstige trombotische voorvallen, waaronder trombose van de sinus sagittalis, voordoen bij patiënten die pegaspargase krijgen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met ernstige trombotische voorvallen dient de behandeling met Oncaspar te worden gestaakt.

Er kunnen zich een verhoogde protrombinetijd (PT), een verhoogde partiële tromboplastinetijd (PTT), hypofibrinogenemie en verlaging van antitrombine III voordoen bij patiënten die pegaspargase krijgen. De stollingsparameters dienen bij aanvang te worden gecontroleerd en vervolgens periodiek tijdens en na de behandeling, met name wanneer andere geneesmiddelen met antistollingseffecten (zoals acetylsalicylzuur en niet-steroïde ontstekingsremmers) gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5), of wanneer een gelijktijdige chemotherapiekuur met methotrexaat, daunorubicine, corticosteroïden wordt toegediend. Wanneer zich een duidelijke daling van de hoeveelheid fibrinogeen

of antitrombine III (ATIII)-deficiëntie voordoet, dient gepaste vervangingstherapie te worden overwogen.

Osteonecrose

In de aanwezigheid van glucocorticoïden is osteonecrose (avasculaire necrose) een mogelijke complicatie van hypercoagulabiliteit die wordt waargenomen bij kinderen en adolescenten met een hogere waargenomen incidentie bij meisjes (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Daarom wordt een nauwlettende controle bij kinderen en adolescente patiënten aanbevolen om eventuele klinische tekenen/symptomen van osteonecrose te detecteren. Het klinisch oordeel van de behandelend arts dient leidend te zijn bij het behandelplan van elke patiënt op basis van individuele baten-risicobeoordeling volgens standaardrichtlijnen van behandeling van ALL en ondersteunende zorgprincipes.

Effecten op de lever

Combinatietherapie met Oncaspar en andere hepatotoxische producten kan leiden tot ernstige hepatische toxiciteit.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Oncaspar wordt gegeven in combinatie met hepatotoxische producten, met name indien er sprake is van een bestaande leverstoornis. Patiënten dienen op wijzigingen in de leverfunctieparameters te worden gecontroleerd.

Er is mogelijk een verhoogde kans op hepatotoxiciteit bij Philadelphia-chromosoom-positieve patiënten bij wie de behandeling met tyrosinekinaseremmers (bv. imatinib) wordt gecombineerd met L-asparaginatherapie. Hiermee moet worden rekening gehouden wanneer wordt overwogen om Oncaspar bij deze groepen patiënten te gebruiken.

Hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD), waaronder ernstige, levensbedreigende en mogelijk fatale gevallen, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Oncaspar in combinatie met standaardchemotherapie, onder meer tijdens de inductiefase van chemotherapie met meerdere fasen (zie rubriek 4.8).

Tekenen en symptomen van VOD zijn onder meer snelle gewichtstoename, vochtretentie met ascites, hepatomegalie, trombocytopenie en snelle verhoging van bilirubine. Het vaststellen van risicofactoren, zoals bestaande leverziekte of een voorgeschiedenis van VOD, is essentieel voor de preventie ervan. Het blijft noodzakelijk om VOD snel te herkennen en behandelen. Patiënten die deze aandoening hebben, dienen volgens de medische standaardpraktijken te worden behandeld.

Vanwege het risico op hyperbilirubinemie wordt het aanbevolen om de concentraties bilirubine te controleren bij de baseline en vóór elke dosis.

Effecten op het centraal zenuwstelsel

Combinatietherapie met Oncaspar kan leiden tot toxiciteit van het centraal zenuwstelsel. Gevallen van encefalopathie (waaronder reversibele posterieure leukoencefalopathie-syndroom) zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Oncaspar kan tekenen en symptomen in het centrale zenuwstelsel veroorzaken die zich manifesteren als somnolentie, verwarring en convulsies. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op dergelijke symptomen, in het bijzonder wanneer Oncaspar wordt gebruikt in combinatie met neurotoxische producten (zoals vincristine en methotrexaat; zie rubriek 4.5).

Myelosuppressie

Pegaspargase kan myelosuppressie veroorzaken, rechtstreeks of indirect (door de myelosuppressieve effecten van andere middelen, zoals methotrexaat of 6-mercaptopurine te veranderen). Daarom kan het gebruik van Oncaspar de kans op infecties vergroten.

De afname van het aantal circulerende lymfoblasten is vaak zeer sterk, en in de eerste dagen na aanvang van de behandeling worden vaak normale of te lage aantallen leukocyten gezien. Dit kan gepaard gaan met een duidelijke toename van de serumurinezuurconcentratie. Er kan zich

urinezuurnefropathie ontwikkelen. Om het therapeutische effect na te gaan dienen de perifere bloedtelling en het beenmerg van de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd.

Hyperammonie

Asparaginase faciliteert de snelle omzetting van asparagine en glutamine naar asparaginezuur en glutaminezuur, met ammoniak als het gedeelde bijproduct van beide reacties (zie rubriek 5.1). De intraveneuze toediening van asparaginase kan er daardoor voor zorgen dat de serumconcentraties van ammoniak sterk stijgen na de toediening.

De symptomen van hyperammonie zijn vaak voorbijgaand van aard en kunnen nausea, braken, hoofdpijn, duizeligheid en huiduitslag omvatten. In ernstige gevallen kan er een encefalopathie ontwikkelen met of zonder leverfunctiestoornissen, met name bij oudere volwassenen en dit kan levensbedreigend of fataal zijn. Als er symptomen van hyperammonie zijn, dienen de ammoniakconcentraties nauwgezet te worden gecontroleerd.

Anticonceptie

Gedurende de behandeling met Oncaspar en ten minste 6 maanden na staking van het gebruik van Oncaspar dient een effectieve, niet-orale anticonceptiemethode te worden gebruikt. Aangezien een indirecte interactie tussen orale anticonceptie en pegaspargase niet kan worden uitgesloten, wordt het gebruik van een oraal contraceptivum niet als een acceptabele anticonceptiemethode beschouwd (zie rubrieken 4.5 en 4.6).

Natriuminhoud

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De afname van serumeiwitten die door pegaspargase wordt veroorzaakt, kan de toxiciteit van andere geneesmiddelen die eiwitgebonden zijn, doen toenemen.

Voorts kan pegaspargase door remming van de eiwitsynthese en celdeling het werkingsmechanisme verstoren van andere middelen waarbij celdeling noodzakelijk is voor de werkzaamheid, zoals methotrexaat.

Methotrexaat en cytarabine kunnen op verschillende manieren wisselwerkingen hebben met Oncaspar: hun eerdere toediening kan de werking van pegaspargase synergistisch versterken. Indien de middelen na Oncaspar worden gegeven, kan de werking van pegaspargase antagonistisch worden verzwakt.

Pegaspargase kan de metabolisering en klaring van andere geneesmiddelen belemmeren, gebaseerd op de effecten ervan op de eiwitsynthese en leverfunctie en door het gecombineerd gebruik ervan met andere chemotherapeutische producten met bekende wisselwerkingen met CYP-enzymen.

Het gebruik van Oncaspar kan tot fluctuaties in stollingsfactoren leiden. Dit kan de bloedings- en/of tromboseneiging vergroten. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer anticoagulantia zoals coumarine, heparine, dipyridamol, acetylsalicylzuur of niet-steroïde ontstekingsremmers tegelijkertijd worden toegediend of wanneer een gelijktijdige chemotherapiekuur met methotrexaat, daunorubicine, corticosteroiden wordt toegediend.

Wanneer glucocorticoïden (bijvoorbeeld prednison) en pegaspargase tegelijkertijd worden toegediend, kunnen veranderingen in coagulatieparameters (bijvoorbeeld afname van fibrinogeen en antitrombine III-deficiëntie, ATIII) duidelijker aanwezig zijn.

Pegaspargase kan het risico op door glucocorticoïden geïnduceerde osteonecrose bij kinderen en adolescenten verhogen wanneer beide behandelingen tegelijk worden gegeven, met een hogere waargenomen incidentie bij meisjes, door een potentiële verhoogde blootstelling aan dexamethason (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Behandeling met vincristine vlak voor of tegelijkertijd met de toediening van Oncaspar kan de toxiciteit van pegaspargase doen toenemen. De toediening van Oncaspar vóór vincristine kan de neurotoxiciteit van vincristine verhogen. Derhalve dient vincristine ten minste 12 uur voor toediening van Oncaspar te worden gegeven om de toxiciteit zo veel mogelijk te beperken.

Een indirecte interactie tussen pegaspargase en orale anticonceptie als gevolg van pegaspargase-hepatotoxiciteit die de leverklaring van orale anticonceptie kan verstoren, kan niet worden uitgesloten. Derhalve wordt het gelijktijdige gebruik van Oncaspar met orale anticonceptie afgeraden. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dient een andere methode dan orale anticonceptie te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins kan het risico verhogen op ernstige infecties die kunnen worden toegeschreven aan de immunosuppressieve werking van pegaspargase, de aanwezigheid van de onderliggende ziekte en combinatiechemotherapie (zie rubriek 4.4). Vaccinatie met levende vaccins dient derhalve niet eerder dan 3 maanden na het einde van de volledige leukemiebehandeling plaats te vinden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Gedurende de behandeling en ten minste 6 maanden na staking van het gebruik van Oncaspar dienen zowel mannen als vrouwen effectieve anticonceptie te gebruiken. Aangezien een indirecte interactie tussen orale anticonceptie en pegaspargase niet kan worden uitgesloten, wordt orale anticonceptie in dergelijke klinische situaties niet voldoende veilig geacht. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, dient een andere methode dan orale anticonceptie te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van L-asparaginase en geen gegevens over het gebruik van Oncaspar bij zwangere vrouwen. Er is geen reproductieonderzoek met pegaspargase uitgevoerd bij dieren, maar uit dieronderzoeken met K-asparaginase is teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Om deze reden en vanwege zijn farmacologische eigenschappen mag Oncaspar niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pegaspargase noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pegaspargase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Afgaande op de farmacologische eigenschappen kan niet worden uitgesloten dat er risico bestaat voor pasgeborenen/zuigelingen. Als voorzorgsmaatregel moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met Oncaspar en mag hier tot na staking van het gebruik van Oncaspar niet opnieuw mee worden begonnen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van pegaspargase op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Oncaspar heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met Oncaspar in combinatie met andere chemotherapeutische middelen: somnolentie, verwarring, duizeligheid, syncope, insult. Aan patiënten dient te worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen terwijl ze onder behandeling met Oncaspar staan indien zij deze of andere bijwerkingen ervaren die invloed kunnen hebben op hun rijvaardigheid of hun vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen zijn afgeleid van klinische onderzoeksgegevens en postmarketingervaring met Oncaspar bij patiënten met ALL. Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gerandomiseerde, gecontroleerde, prospectieve, open-label multicentrische onderzoeken met Oncaspar aan een dosis van 2.500 E/m² intraveneus toegediend als een vergelijkende behandeling (onderzoeken DFCI 11-001 en AALL07P4). Daarnaast omvatte het veiligheidsprofiel gegevens van andere onderzoeken met Oncaspar, zoals het onderzoek waarin de farmacokinetiek van de vloeibare en gevriesdroogde formulering van pegaspargase werd vergeleken (CL2-95014-002), het rollover-onderzoek (CL2-95014-003) en werd bij het bepalen van het veiligheidsprofiel ook rekening gehouden met de onderzoeken met Oncaspar toegediend via intramusculaire weg (onderzoeken CCG-1962 en CCG-1991) (zie rubriek 5.1 voor CCG-1962 en CCG-1991).

De vaakst gemelde bijwerkingen met Oncaspar (waargenomen in minstens 2 onderzoeken met een frequentie van >10%) omvatten: alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, hypertriglyceridemie, hyperglykemie en febrile neutropenie.

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen met Oncaspar (graad 3 of 4) waargenomen in de onderzoeken DFCI 11-001 en AALL07P4 met een frequentie van >5% omvatten: alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd, febrile neutropenie, hyperglykemie, lipase verhoogd en pancreatitis.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen en hun frequenties worden in tabel 1 gemeld. De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn gemeld bij behandeling met Oncaspar

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: infecties, sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak: febrile neutropenie
	Vaak: anemie, coagulopathie
	Niet bekend: beenmergfalen
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak: overgevoeligheid, urticaria, anafylactische reactie
	Niet bekend: anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak: verminderde eetlust, hyperglykemie
	Vaak: hyperlipidemie, hypercholesterolemie
	Niet bekend: diabetische ketoacidose, hypoglykemie
Psychische stoornissen	Niet bekend: verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: insult, perifere motorische neuropathie, syncope
	Zelden: reversibele posterieure leukoencefalopathie-syndroom
	Niet bekend: somnolentie, tremor*
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: embolie**
	Vaak: trombose***
	Niet bekend: cerebrovasculair accident, hemorragie, trombose van sinus sagittalis superior
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: hypoxie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak: pancreatitis, diarree, buikpijn, nausea
	Vaak: braken, stomatitis, ascites

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerking
	Zelden: necrotiserende pancreatitis, hemorragische pancreatitis
	Niet bekend: pancreaspseudocyste, parotitis*
Lever- en galaandoeningen	Vaak: hepatotoxiciteit, leververvetting
	Zelden: levernecrose, geelzucht, cholestase, leverfalen
	Niet bekend: veno-occlusieve ziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: huiduitslag
	Niet bekend: toxische epidermale necrolyse*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: pijn in extremiteiten
	Niet bekend: osteonecrose (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend: acuut nierfalen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend: pyrexie
Onderzoeken	Zeer vaak: verlaagd gewicht, hypoalbuminemie, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, hypertriglyceridemie, bloedfibrinogeen verlaagd, lipase verhoogd, amylase verhoogd, verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, bloedbilirubine verhoogd, antitrombine III verlaagd****, neutrofielentelling verlaagd**** Vaak: protrombinetijd verlengd, internationaal genormaliseerde ratio verhoogd, hypokaliëmie, bloedcholesterol verhoogd, hypofibrinogenemie, gamma-glutamyltransferase verhoogd Niet bekend: verhoogd bloedureum, antistoffen tegen pegaspargase, plaatjestelling verlaagd, hyperammoniëmie

* bijwerkingen waargenomen bij andere asparaginases in de klasse

** gevallen van longembolie, veneuze trombose, veneuze trombose in ledemaat en oppervlakkige tromboflebitis zijn waargenomen in onderzoek DFCI 11-001

*** legenda: CZS-trombose

**** Gevallen van antitrombine III en neutrofielentelling verlaagd werden waargenomen in onderzoeken CL2-95014-002 en CL2-95014-003

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen bij behandeling met asparaginase. Hoewel deze bijwerkingen niet specifiek in verband zijn gebracht met het gebruik van pegaspargase, kunnen ze zich voordoen bij het gebruik van Oncaspar:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Oncaspar kan lichte tot matig ernstige myelosuppressie veroorzaken, wat gevolgen kan hebben voor alle drie bloedcellijnen.

Ongeveer de helft van alle ernstige bloedingen en tromboses betreft cerebrale vaten en kan leiden tot bijvoorbeeld een beroerte, insult, hoofdpijn of bewustzijnsverlies.

Zenuwstelselaandoeningen

Oncaspar kan disfuncties van het centrale zenuwstelsel veroorzaken die zich manifesteren als convulsies en, minder vaak, verwarde toestand en somnolentie (licht verminderd bewustzijn). In zeldzame gevallen kan zich een reversibele posterieure leukoencefalopathie-syndroom (RPLS) voordoen.

In zeer zeldzame gevallen is een lichte tremor in de vingers beschreven.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Ongeveer de helft van de patiënten ervaart lichte tot matig ernstige maag-darmreacties zoals verminderde eetlust, nausea, braken, buikkrampen, diarree en gewichtsverlies.

Acute pancreatitis komt vaak voor. Er zijn op zichzelf staande gevallen gemeld van vorming van pseudo-cysten (tot vier maanden na de laatste behandeling).

Hemorragische en necrotiserende pancreatitis doen zich zelden voor. Bij behandeling met L-asparaginase is één geval beschreven van pancreatitis met tegelijkertijd acute parotitis. In afzonderlijke gevallen is hemorragische of necrotiserende pancreatitis met fatale afloop gemeld. Gedurende en tevens na afloop van de behandeling met Oncaspar kan de serumamylase verhoogd zijn.

Nier- en urinewegaandoeningen

In zeldzame gevallen kan zich acuut nierfalen ontwikkelen tijdens de behandeling met L-asparaginase bevattende schema's.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Er kunnen zich allergische reacties manifesteren op de huid. Er is één geval van toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell) beschreven dat zich voordeed bij behandeling met L-asparaginase.

Endocriene aandoeningen

Veranderingen in de endocriene pancreasfunctie worden dikwijls gezien en komen voornamelijk tot uiting in de vorm van een abnormaal glucosemetabolisme. Zowel diabetische ketoacidose als hyperosmoltaire hyperglykemie is beschreven. Over het algemeen reageren deze aandoeningen op de toediening van insuline.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Er is een verandering in de serumlipidenspiegels waargenomen en veranderingen in serumlipidenwaarden, in de meeste gevallen zonder klinische symptomen, komen zeer vaak voor. Een toename van het serumureum komt geregeld voor, is dosisonafhankelijk en is bijna altijd een teken van een prerenale verstoorde stofwisselingsbalans.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Na de injectie kan zich pyrexie voordoen, die gewoonlijk vanzelf weer verdwijnt.

Immuunsysteemaandoeningen

Er zijn specifieke antistoffen tegen pegaspargase gedetecteerd; soms ging dit gepaard met overgevoeligheidsreacties. Er is ook aantekening gemaakt van neutraliserende antistoffen die de klinische werking deden afnemen.

Overgevoeligheidsreacties op Oncaspar, waaronder levensbedreigende anafylaxie, angio-oedeem, zwelling van de lippen, zwelling van de ogen, erytheem, bloeddruk verlaagd, bronchospasme, dyspneu, pruritus en huiduitslag, kunnen tijdens de behandeling optreden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Een wijziging in de leverparameters komt vaak voor. Vaak wordt een dosisonafhankelijke toename van de serumtransaminasen en serumbilirubine waargenomen.

Een snelle gewichtstoename, vochtretentie met ascites, hepatomegalie, gepaard gaand met snelle verhoging van serumbilirubine en aanhoudende trombocytopenie kunnen wijzen op een risico van de ontwikkeling van een ernstige VOD, die fataal kan zijn als die niet wordt behandeld (zie rubriek 4.4).

Er wordt zeer vaak een vette lever gezien. Er zijn zeldzame meldingen geweest van cholestase, geelzucht, levercelnecrose en leverfalen met fatale afloop.

Een gestoorde eiwitsynthese kan leiden tot een daling in de serumeiwitten. Bij de meerderheid van de patiënten doet zich gedurende de behandeling een dosisonafhankelijke daling in de serumalbumine voor.

De soorten bijwerkingen van Oncaspar zijn vergelijkbaar met die welke waargenomen zijn met natieve niet-gepegyleerde L-asparaginase (bijvoorbeeld *E. coli*-asparaginase).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gemeld van onbedoelde overdosis met Oncaspar. Na overdosering werden een verhoogde concentratie leverenzymen, huiduitslag en hyperbilirubinemie waargenomen. Er bestaat geen specifieke farmacologische behandeling voor de overdosering. In geval van overdosering dient de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van bijwerkingen en naar behoren worden behandeld met een symptomatische en ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen en immunomodulerende middelen, andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX24

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van L-asparaginase is het enzymatisch knippen van het aminozuur L-asparagine in asparaginezuur en ammoniak. Depletie van L-asparagine in bloed leidt tot remming van de eiwitsynthese, DNA-synthese en RNA-synthese, met name in leukemische blasten die niet in staat zijn tot het synthetiseren van L-asparagine en bijgevolg apoptose ondergaan.

Normale cellen daarentegen zijn in staat tot het synthetiseren van L-asparagine en ondervinden minder gevolgen van de snelle depletie ervan tijdens de behandeling met het enzym L-asparaginase. De PEGylatie verandert de enzymatische eigenschappen van L-asparaginase niet, maar heeft wel invloed op de farmacokinetische eigenschappen en immunogeniciteit van het enzym.

Farmacodynamische effecten

Het antileukemische effect van L-asparaginase houdt verband met langdurige L-asparaginedepletie in het bloed en cerebrospinaal vocht (CSV). Het farmacodynamische (PD) effect van Oncaspar werd beoordeeld na intramusculaire (onderzoek CCG-1962) en intraveneuze (AALL07P4) toediening.

In onderzoek CCG-1962 werd het PD-effect van Oncaspar beoordeeld aan de hand van een reeks metingen van asparagine in serum (n=57) en CSV (n=50) bij nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten met standaardrisico ALL die drie intramusculaire doses Oncaspar (2.500 eenheden/m² BSA) kregen, één tijdens de inductie en twee tijdens de uitgestelde intensiveringsbehandelfases. Een afname in de concentratie serumasparagine deed zich voor tegen de 4de dag na de eerste inductiedosis en bereikte een schijnbare nadir tegen de 10de dag na de dosis. Concentraties serumasparagine van ongeveer 1 µM hielden ongeveer 3 weken aan. De concentratie asparagine daalde tot <3 µM wanneer de asparaginaseactiviteit >0,1 E/ml bedroeg. De concentratie CSV-asparagine van 2,3 µM van voor de behandeling daalde tot 1,1 µM op dag 7 en 0,6 µM op dag 28 van de inductie (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid).

In het onderzoek AALL07P4 werd het PD-effect van Oncaspar beoordeeld bij 47 beoordeelbare proefpersonen met hoog risico B-precursor-ALL die intraveneuze doses Oncaspar van 2.500 E/m² BSA tijdens de inductie- en consolidatiefases ontvingen. De concentraties L-asparagine in plasma vertoonden een depletie tot onder de assaylimiet van kwantificatie binnen 24 uur na de inductiedosis

en de eerste consolidatiedosis van Oncaspar en de depletie hield ongeveer twee weken aan. De concentraties CSV-asparagine waren lager tegen de 4de dag na de inductiedosis en bleven grotendeels ondetecteerbaar tegen de 18de dag na de dosering.

Gebaseerd op de resultaten uit deze twee onderzoeken biedt een dosis van 2.500 E/m² BSA Oncaspar met toediening intramusculair (CCG-1962) en intraveneus (AALL07P4) onderhoud van de L-asparaginedepletie gedurende ongeveer twee weken na de dosering.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Oncaspar werden geëvalueerd op basis van drie klinische onderzoeken met Oncaspar oplossing voor injectie/infusie in de eerstelijnsbehandeling van ALL: onderzoek CCG-1962 bij patiënten met ALL met standaardrisico, onderzoek AALL07P4 bij patiënten met ALL met hoog risico en onderzoek DFCI 11-001 waarin patiënten met standaard- en hoog risico ALL werden opgenomen.

De werkzaamheid van Oncaspar bij patiënten met refractaire/recidiverende ALL en een voorgeschiedenis van klinische allergische reactie op natieve *E. coli*-L-asparaginase werd gebaseerd op een groep van 94 patiënten, afkomstig uit zes open-label onderzoeken (ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 en ASP-001C/003C).

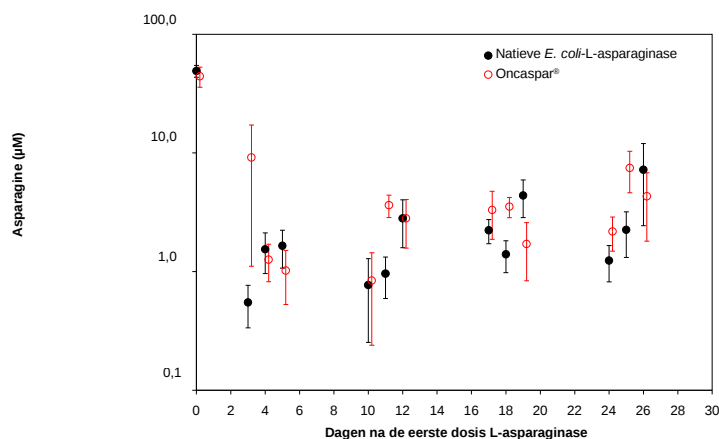
Eerste lijn (ALL-patiënten die niet overgevoelig zijn voor natieve *E. coli*-L-asparaginase)

De veiligheid en werkzaamheid van Oncaspar werden geëvalueerd in een open-label, multicenter, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek (onderzoek CCG-1962). In dit onderzoek kregen 118 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 9 jaar met niet eerder behandelde ALL met standaardrisico na randomisatie in de verhouding 1:1 hetzij Oncaspar, hetzij natieve *E. coli*-L-asparaginase toegewezen als onderdeel van combinatietherapie. Oncaspar werd intramusculair toegediend in een dosis van 2.500 eenheden/m² BSA op dag 3 van de inductiefase van 4 weken en op dag 3 van elk van beide uitgestelde intensiveringsfases van 8 weken. De patiënten kregen driemaal per week intramusculair natieve *E. coli*-L-asparaginase toegediend in een dosis van 6.000 eenheden/m² BSA gedurende in totaal 9 doses tijdens de inductiefase en gedurende in totaal 6 doses tijdens elke uitgestelde intensiveringsfase.

De primaire vaststelling van de werkzaamheid werd gebaseerd op het aantonen van vergelijkbare asparaginedepletie (omvang en duur) in de arm met Oncaspar en de arm met natieve *E. coli*-L-asparaginase. De in het protocol gespecificeerde doelstelling was het bereiken van asparaginedepletie tot een serumconcentratie van ≤ 1 μ M. Het aandeel van de patiënten met deze mate van depletie was in de twee onderzoeksarmen vergelijkbaar gedurende alle drie behandelfases op de in het protocol gespecificeerde momenten.

In alle behandelfases namen de serumasparagineconcentraties binnen 4 dagen na toediening van de eerste dosis asparaginase in de behandelfase af en bleven ze gedurende circa 3 weken laag in zowel de arm met Oncaspar als de arm met natieve *E. coli*-L-asparaginase. In afbeelding 1 worden de serumasparagineconcentraties tijdens de inductiefase weergegeven. De patronen van serumasparaginedepletie in de twee uitgestelde intensiveringsfases zijn vergelijkbaar met het patroon van serumasparaginedepletie in de inductiefase.

Afbeelding 1: Gemiddelde ($\pm$ standaardfout) serumasparagine tijdens de inductiefase van onderzoek CCG 1962



Opmerking: Oncaspar (2.500 eenheden/m² BSA intramusculair) werd toegediend op dag 3 van de 4 weken durende inductiefase. Natieve *E. coli*-L-asparaginase (6.000 eenheden/m² BSA intramusculair) werd tijdens de inductie 3 maal per week toegediend gedurende 9 doses.

Tijdens de inductiefase werden bij 50 patiënten de CSV-asparagineconcentraties bepaald. De hoeveelheid CSV-asparagine nam af van een gemiddelde concentratie vóór behandeling van 3,1 µM tot 1,7 µM op dag 4 $\pm$ 1 en 1,5 µM na 25 $\pm$ 1 dagen na toediening van Oncaspar. Deze bevindingen waren vergelijkbaar met die in de behandelarm met natieve *E. coli*-L-asparaginase.

In tabel 2 worden de gebeurtenisvrije overlevingspercentages (EFS) voor de arm met Oncaspar en de arm met natieve *E. coli* L-asparaginase samengevat. De opzet van onderzoek CCG 1962 voorzorg niet in de evaluatie van verschillen in gebeurtenisvrije overlevingspercentages.

Tabel 2: Gebeurtenisvrij overlevingspercentage na 3, 5 en 7 jaar (onderzoek CCG 1962)

	Oncaspar	natieve <i>E. coli</i> -L-asparaginase
Gebeurtenisvrij overlevingspercentage na 3 jaar, % (95%-BI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Gebeurtenisvrij overlevingspercentage na 5 jaar, % (95%-BI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Gebeurtenisvrij overlevingspercentage na 7 jaar, % (95%-BI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

In onderzoek CCG 1962 waren de meest voorkomende bijwerkingen infecties, waaronder twee levensbedreigende infecties (1 patiënt in elke arm). Over het algemeen waren de incidentie en het type bijwerkingen graad 3 en 4 vergelijkbaar voor de twee behandelgroepen. Twee patiënten in de arm met Oncaspar hadden allergische reacties tijdens de uitgestelde intensivering (Delayed Intensification, DI) nr. 1 (graad 1 allergische reactie en graad 3 urticaria).

Er werd een verkennend onderzoek uitgevoerd voor patiënten met een recente diagnose in de leeftijd van 1 tot <31 jaar met hoog risico B-precursor-ALL (onderzoek AALL07P4). Dit was een open-label, gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek waarbij een experimenteel gepegyleerd asparaginaseproduct werd vergeleken met Oncaspar als onderdeel van chemotherapie met meerdere middelen in de eerstelijnsbehandeling van ALL. De criteria voor de witte-bloedceltelling (WBC) waren: a) Leeftijd 1-10 jaar: WBC $\geq$ 50.000/ μ l; b) Leeftijd 10-30 jaar: Ongeacht welke WBC; c) Eerdere steroïdenbehandeling: Ongeacht welke WBC. De patiënten mochten niet eerder cytotoxische chemotherapie hebben ondergaan, met uitzondering van steroïden en intrathecale cytarabine. In totaal werden er 166 patiënten ingeschreven voor dit onderzoek; 54 patiënten kregen na randomisatie behandeling met 2.500 E/m² BSA Oncaspar toegewezen en 111 patiënten kregen na randomisatie het

experimentele gepegyleerd asparaginaseproduct toegewezen. Oncaspar werd intraveneus toegediend in een dosis van 2.500 eenheden/m² BSA tijdens de inductie-, consolidatie-, DI (Delayed Intensification - uitgestelde intensivering)- en tussentijds-onderhoudsfase bij patiënten met hoog risico ALL die geaugmenteerde Berlin-Frankfurt-Münster-therapie kregen. Het percentage patiënten in de behandelarm met Oncaspar met beoordeelbare minimaal residuele ziekte (MRD) negatieve status (<0,1% leukemiecellen in het beenmerg) op dag 29 van de inductie bedroeg 80% (40/50). Na 4 jaar waren het percentage EFS en het percentage totale overleving (overall survival, OS) voor de behandelarm met Oncaspar respectievelijk 81,8% [95%-BI 62,9-91,7%] en 90,4% [95%-BI 78,5-95,9%]. Over het geheel genomen was in de groep die Oncaspar kreeg het percentage overgevoeligheid ongeacht de graad 5,8%, anafylactische reacties 19,2% en pancreatitis 7,7%. Het percentage febriele neutropenie graad 3 of hoger was 15,4%.

Onderzoek DFCI 11-001, uitgevoerd door het Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), is een lopend, gerandomiseerd multicentrisch onderzoek met actieve controle van een intraveneus experimenteel gepegyleerd asparaginaseproduct versus Oncaspar bij kinderen en adolescenten van 1 tot <22 jaar met nieuw gediagnosticeerde ALL behandeld met een therapeutische basis volgens het DFCI ALL-consortium. In totaal werden er 239 patiënten gerandomiseerd waarvan er 237 werden behandeld met het onderzoeksgeneesmiddel (146 mannelijke en 91 vrouwelijke patiënten). Daarvan werden 119 patiënten (115 met een diagnose van ALL) behandeld met Oncaspar 2.500 E/m². De behandeling werd toegediend tijdens de inductie (dag 7) en vervolgens elke 2 weken voor in totaal 30 weken postinductietherapie. De randomisatie van patiënten werd gestratificeerd op basis van de risicogroep (standaard/hoog/zeer hoog risico), waaronder zowel B- als T-cel-ALL. Het percentage patiënten in de groep met Oncaspar met weinig beoordeelbare minimaal residuele ziekte aan het einde van de inductie (<0,001 detecteerbare ziekte) bedroeg 87,9% (80/91) op dag 32. De EFS na één jaar bedroeg 98,0 [95% BI 92,3; 99,5]; de OS na één jaar bedroeg 100 [95% BI 100; 100] in dit onderzoek.

Patiënten met ALL die overgevoelig zijn voor natieve *E. coli*-L-asparaginase

In zes open-label onderzoeken werd Oncaspar geëvalueerd bij refractaire/recidiverende hematologische aandoeningen. In deze onderzoeken werden in totaal 94 patiënten met de diagnose ALL en een voorgeschiedenis van klinische allergische reactie op natieve *E. coli*-L-asparaginase blootgesteld aan Oncaspar. Eén patiënt kreeg intraveneus Oncaspar in doses van 250 en 500 eenheden/m² BSA. De overige patiënten werden behandeld met 2.000 of 2.500 E/m² BSA hetzij intramusculair, hetzij intraveneus toegediend. De patiënten kregen Oncaspar als enig middel of in combinatie met chemotherapie met meerdere middelen. Over het geheel genomen werd in vijf onderzoeken gebaseerd op 65 patiënten met ALL die werden blootgesteld aan Oncaspar met gebruikmaking van de hoogste therapeutische respons gedurende het hele onderzoek volledige remissie gezien bij 30 patiënten (46%), gedeeltelijke remissie bij 7 patiënten (11%) en hematologische verbetering bij 1 patiënt (2%). In het andere onderzoek, waarbij 29 overgevoelige patiënten met ALL werden blootgesteld aan Oncaspar, werden 11 patiënten geëvalueerd op respons tijdens de inductie. Van hen bereikten 3 patiënten (27%) volledige remissie, bereikte 1 patiënt (9%) gedeeltelijke remissie, vertoonde 1 patiënt (9%) hematologische verbetering en ervoeren 2 patiënten (18%) therapeutische werkzaamheid. Therapeutische werkzaamheid was gedefinieerd als een klinische verbetering die niet voldeed aan de criteria voor andere gunstige uitkomsten. Tijdens de onderhoudsfase werden 19 patiënten geëvalueerd. Van hen bereikten 17 patiënten (89%) volledige remissie en ervoer 1 patiënt (5%) therapeutische werkzaamheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Oncaspar waren gebaseerd op de asparaginaseactiviteit gemeten in een enzymatisch onderzoek na intramusculaire (CCG-1962) en intraveneuze (AALL07P4, DFCI 11-001) toediening.

In onderzoek CCG-1962 bereikte de gemiddelde asparaginaseactiviteit een piekwaarde van 1 E/ml op dag 5 na de injectie. De gemiddelde halfwaardetijd na absorptie uit de injectieplaats bedroeg 1,7 dagen en de eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 5,5 dagen. Het distributievolume bij steady-state en klaring werden respectievelijk geschat op 1,86 l/m² en 0,169 l/m² per dag.

In onderzoek AALL07P4 werden de PK-parameters na een enkele intraveneuze dosis van 2.500 E/m² tijdens de inductie berekend door niet-compartmentele PK-analyse uit sequentiële plasmamonsters. Deze worden weergegeven in tabel 3 (zie hieronder). De C_{max} en AUC van Oncaspar kenden een trend om lager te zijn bij mannen, proefpersonen met een hogere BMI en proefpersonen >10 jaar. Tijdens de inductie, na een enkele intraveneuze dosis Oncaspar van 2.500 E/m², hield de asparaginaseactiviteit ≥0,1 E/ml aan tot maximaal 18 dagen na de dosis bij 95,3% van de proefpersonen.

Tabel 3: Farmacokinetische parameters na een enkele intraveneuze dosis Oncaspar van 2.500 E/m² BSA tijdens de inductie (N=47; onderzoek AALL07P4)

PK-parameters	Rekenkundig gemiddelde (SD)
C _{max} (mE/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (u)*	1,25 (1,08; 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mE·dag/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mE·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 beoordeelbare proefpersonen.

† Mediaan (10de, 90ste percentielen).

‡ N= 46 beoordeelbare proefpersonen.

In onderzoek DFCI 11-001 werden er beoordelingen van de asparaginaseactiviteit uitgevoerd na een enkele intraveneuze dosis Oncaspar 2.500 E/m² BSA tijdens de inductie en elke 2 weken tijdens de postinductie (zie rubriek 5.1). Tijdens de inductie werd de asparaginaseactiviteit in plasma ≥0,1 E/ml aangehouden bij 93,5% van de proefpersonen op 18 dagen na de toediening. Tijdens de postinductiefase werd een nadir (dalwaarde) van asparaginaseactiviteit boven 0,4 E/ml aangehouden bij 100% van de proefpersonen vanaf week 7 tot week 25. Deze resultaten geven aan dat, wanneer Oncaspar 2.500 E/m² BSA wordt toegediend als enkele en herhaalde doses elke twee weken, de klinisch relevante asparaginaseactiviteit wordt aangehouden gedurende het volledige doseringsinterval (d.w.z. twee weken).

Patiënten met recentelijk vastgestelde ALL kregen één intramusculaire injectie met Oncaspar (2.500 E/m² BSA) of natieve asparaginase uit *E. coli* (25.000 E/m² BSA) of uit *Erwinia* (25.000 E/m² BSA). De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van Oncaspar was statistisch significant langer (5,7 dagen) dan de plasma-eliminatiehalfwaardetijden van de natieve asparaginases uit *E. coli* (1,3 dagen) en *Erwinia* (0,65 dagen). De directe celdood van leukemische cellen *in vivo*, gemeten door middel van rodaminefluorescentie, was voor alle drie L-asparaginasepreparaten hetzelfde.

Patiënten met ALL die verscheidene recidieven hadden, werden behandeld met Oncaspar of met natieve asparaginase uit *E. coli* als onderdeel van een inductiebehandeling. Oncaspar werd intramusculair toegediend in een dosis van 2.500 E/m² BSA op dag 1 en 15 van de inductie. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van Oncaspar was bij niet-overgevoelige patiënten 8 dagen (AUC 10,35 E/ml/dag) en bij overgevoelige patiënten 2,7 dagen (AUC 3,52 E/ml/dag).

Specifieke populaties

De gecontroleerde onderzoeken werden niet opgezet om de farmacokinetiek van Oncaspar bij specifieke populaties te beoordelen. Een farmacokinetische populatiebeoordeling van Oncaspar gebaseerd op gegevens verkregen uit de onderzoeken AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) en CCG-1962 (i.m.) identificeerde dat de klaring (lineair en verzadigbaar) ongeveer proportioneel toenam met de BSA en het distributievolume iets meer dan proportioneel toenam met de BSA. Er zijn in deze analyse geen statistisch significante verschillen in de PK-eigenschappen geïdentificeerd tussen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen.

De impact van nier- en leverfunctiestoornissen op de PK van Oncaspar is niet beoordeeld. Aangezien pegaspargase een eiwit met een hoog moleculair gewicht is, wordt het niet via de nieren uitgescheiden. Derhalve wordt bij patiënten met een nierstoornis geen verandering in de farmacokinetiek van Oncaspar verwacht.

Aangezien de proteolytische enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van Oncaspar, sterk over de weefsels verdeeld zijn, is de precieze rol van de lever onbekend: een eventuele vermindering van de leverfunctie zal naar verwachting echter geen klinisch relevante problemen tot gevolg hebben bij het gebruik van Oncaspar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De farmacokinetische/farmacodynamische, niet-klinische vergelijkbaarheid van de twee farmaceutische vormen van Oncaspar (oplossing voor injectie/infusie en poeder voor oplossing) is bij honden aangetoond na enkelvoudige en herhaalde doses (500 E/kg), via intraveneuze toediening. De hieronder vermelde onderzoeken zijn uitgevoerd met de oplossing voor injectie/infusie.

Acute toxiciteit

Alleen zeer hoge doses pegaspargase veroorzaakten bij intraperitoneale toediening aan muizen als enkelvoudige dosis (25.000-100.000 E/kg lichaamsgewicht) de dood van 14% van alle behandelde muizen. Bij dezelfde doses werd lichte hepatotoxiciteit gezien. Bijwerkingen waren verlies van lichaamsgewicht, pilo-erectie en verminderde activiteit. Een verlaagd miltgewicht zou een teken kunnen zijn van mogelijke immunosuppressieve effecten van de behandeling.

Pegaspargase werd door zowel ratten als honden goed verdragen bij intraveneuze toediening in enkelvoudige doses tot 500 E/kg lichaamsgewicht.

Toxiciteit bij herhaalde doses

Een 4 weken durend onderzoek bij ratten behandeld met een pegaspargasedosering van 400 E/kg/dag intraperitoneaal resulteerde in een daling van de voedselinname en het lichaamsgewicht ten opzichte van de controlegroep.

Een 3 maanden durend onderzoek met pegaspargase in doses tot 500 E/kg intraperitoneaal of intramusculair bij muizen resulteerde alleen bij de hoogste intraperitoneale dosis in lichte hepatocellulaire veranderingen.

Een tijdelijke suppressie van de gewichtstoename en een tijdelijke afname van de totale leukocyten tellingen werden gezien bij honden die gedurende 2 weken werden behandeld met 1.200 E pegaspargase/kg per week. Bij een op de vier honden deed zich ook een verhoogde activiteit van de serumglutamine-pyrodruivenzuur-transaminase voor.

Immunogeniciteit

In een onderzoek van 12 weken bij muizen die wekelijks intramusculair of intraperitoneaal pegaspargase kregen toegediend in een dosis van 10,5 E/muis werd geen immunogene respons gevonden.

Reproductietoxiciteit

Met pegaspargase werden geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

Embryotoxiciteitsonderzoeken met L-asparaginase lieten aanwijzingen zien voor teratogeen potentieel bij ratten die van dag 6 tot 15 van de dracht werden behandeld met een dosis waarbij geen waarneembaar effect optreedt (No Observed Effect Level, NOEL) voor teratogene effecten bij 300 E/kg intraveneus. Bij konijnen leidden doses van 50 of 100 E/kg intraveneus op dag 8 en 9 van de dracht tot levensvatbare foetussen met congenitale misvormingen: er is geen NOEL bepaald. Bij doses binnen het therapeutische bereik werden veelsoortige misvormingen en embryoletale effecten gezien.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect op de vruchtbaarheid en de peri- en postnatale ontwikkeling.

Carcinogeniteit, mutageniteit, vruchtbaarheid

Met pegaspargase zijn geen langetermijnonderzoeken naar carcinogeniteit of onderzoeken naar het effect op de vruchtbaarheid bij dieren gedaan.

Pegaspargase was niet mutageen in de Ames-test met *Salmonella typhimurium*-stammen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatheptahydraat
Natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat
Natriumchloride
Sacharose
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:
3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij een temperatuur onder 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Verdunde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 48 uur bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaal gesproken betekent dit niet langer dan 24 uur bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C, tenzij de reconstitutie/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I flintglas injectieflacon met chlorobutylelastomeerstop en 20 mm aluminium flip-off afsluiting met 3.750 E pegaspargase.

Verpakkingsgrootte van 1 verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan bij contact irritatie veroorzaken. Derhalve dient het poeder bijzonder voorzichtig te worden gehanteerd en toegediend. Inademing van de damp en contact met de huid en slijmvliezen, vooral de ogen, dient te worden vermeden. Indien het geneesmiddel in contact komt met de ogen, huid of slijmvliezen, dient de desbetreffende plek onmiddellijk gedurende ten minste 15 minuten met overvloedig water te worden gespoeld.

Oncaspar dient na reconstitutie van het product intraveneus of intramusculair te worden toegediend. Het poeder dient vóór toediening met 5,2 ml water voor injecties te worden gereconstitueerd (zie rubriek 4.2).

Instructies voor hantering

1. Personeel dient te worden getraind in hoe het geneesmiddel moet worden gehanteerd en overgebracht (zwangere medewerkers mogen niet met dit geneesmiddel werken).
2. Er dient een aseptische techniek te worden gebruikt.
3. De procedures voor het op correcte wijze hanteren van antineoplastica dienen te worden gevolgd.
4. Bij hantering van Oncaspar wordt het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding aanbevolen.
5. Alle artikelen voor toediening of reiniging, waaronder handschoenen, dienen in zakken voor risicohoudend medisch afval te worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen.

Reconstitutie

1. Met behulp van een injectiespuit en een 21 Gauge naald wordt 5,2 ml water voor injecties in de injectieflacon gespoten.
2. Men dient de injectieflacon voorzichtig rond te draaien totdat het poeder gereconstitueerd is.
3. Na reconstitutie dient de oplossing helder, kleurloos en vrij van zichtbare vreemde deeltjes te zijn. Gebruik de gereconstitueerde oplossing niet indien deze troebel is of indien zich neerslag heeft gevormd. Niet schudden.
4. De oplossing dient na reconstitutie binnen 24 uur te worden gebruikt, na te zijn bewaard beneden 25°C.

Toediening

1. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening te worden geïnspecteerd op deeltjes; alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare vreemde deeltjes mag worden gebruikt.
2. Het geneesmiddel dient intraveneus of intramusculair te worden toegediend. De oplossing dient langzaam te worden toegediend.
In het geval van intramusculaire injectie mag het volume voor kinderen en jongeren niet groter zijn dan 2 ml en bij volwassenen niet groter dan 3 ml.
In het geval van intraveneuze toediening dient de gereconstitueerde oplossing te worden verdund in 100 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucoseoplossing.
De verdunde oplossing kan worden over een periode van 1 à 2 uur tezamen met een reeds lopende infusie van hetzij natriumchloride 9 mg/ml, hetzij 5% glucose. Infundeer tijdens de toediening van Oncaspar geen andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze.
Na verdunning dient de oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien dit niet mogelijk is, mag de verdunde oplossing gedurende maximaal 48 uur worden bewaard tussen 2°C en 8°C (zie rubriek 6.3).

Verwijdering

Oncaspar is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1070/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 20 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
V.S.

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de werkzaamheid en veiligheid van Oncaspar bij patiënten met recentelijk vastgestelde acute lymfatische leukemie nader te bepalen, dient de vergunninghouder de resultaten in te dienen van CAALL-F01, een prospectief, multicenter cohortonderzoek ter evaluatie van Oncaspar bij gebruik in de eerstelijnsbehandeling van kinderen en jongeren met ALL in combinatie met chemotherapie met meerdere middelen. Het klinisch onderzoeksrapport dient te worden ingediend voor:	22 september 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Oncaspar 750 E/ml poeder voor oplossing voor injectie/infusie
pegaspargase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 3.750 E pegaspargase.
Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 750 E pegaspargase (750 E/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dinatriumfosfaatheptahydraat, natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat, natriumchloride, sacharose,
en natriumhydroxide en zoutzuur (voor pH-aanpassing).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie
1 injectieflacon met 3.750 E pegasparase.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus of intramusculair gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Na reconstitutie dient de oplossing onmiddellijk te worden gebruikt.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Waarschuwing: bijzondere instructies voor hantering (zie bijsluiter)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1070/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oncaspar 750 E/ml poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

pegaspargase

Voor intraveneus of intramusculair gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3.750 E

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

Oncaspar 750 E/ml poeder voor oplossing voor injectie/infusie pegaspargase

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Oncaspar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Oncaspar en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Oncaspar bevat pegaspargase, een enzym (asparaginase) dat asparagine afbreekt. Asparagine is een belangrijke bouwsteen van eiwitten zonder welke cellen niet kunnen overleven. Normale cellen kunnen voor zichzelf asparagine aanmaken, maar sommige kankercellen kunnen dat niet. Oncaspar verlaagt het L-asparagineniveau in bloedkankercellen en houdt de groei van kankercellen tegen.

Oncaspar wordt gebruikt voor het behandelen van acute lymfatische leukemie (ALL) bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar en bij volwassenen. ALL is een vorm van witte bloedcelkanker waarbij bepaalde onvolgroeide witte bloedcellen (zogenoemde lymfoblasten) zich ongebreideld gaan vermenigvuldigen, waardoor er geen functionele bloedcellen meer kunnen worden aangemaakt. Oncaspar wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige leverziekte.
- U heeft ooit pancreatitis gehad.
- U heeft ooit een ernstige bloeding gehad na behandeling met asparaginase.
- U heeft ooit bloedstolsels gehad na behandeling met asparaginase.

Is een of meer van bovenstaande omstandigheden op u van toepassing? Vertel dat dan uw arts. Wordt uw kind met Oncaspar behandeld en is een of meer van bovenstaande omstandigheden van toepassing op uw kind? Vertel dat dan uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt. Dit geneesmiddel kan ongeschikt zijn voor u:

- U heeft ernstige allergische reacties gehad op andere vormen van asparaginase, bijvoorbeeld jeuk, overmatig blozen of zwelling van de luchtwegen. In dat geval kunnen zich namelijk ernstige allergische reacties op Oncaspar voordoen.
- U heeft een bloedingsstoornis of u heeft ernstige bloedstolsels gehad.
- U krijgt koorts. Dit geneesmiddel kan u vatbaarder maken voor infecties.
- U heeft een slecht functionerende lever gehad of u gebruikt andere geneesmiddelen die schadelijk voor de lever kunnen zijn.
- Als Oncaspar in combinatie met andere kankerbehandelingen wordt gebruikt, kan zich schade aan de lever (ernstige, levensbedreigende en mogelijk dodelijke gevallen van hepatische veno-occlusieve ziekte [VOD]) voordoen met Oncaspar.
- Als Oncaspar in combinatietherapie wordt gebruikt, kan dit leiden tot schade aan het centrale zenuwstelsel.
- U heeft buikpijn. Bij de behandeling met Oncaspar kan de alvleesklier (pancreas) ontstoken raken, wat in sommige gevallen tot overlijden heeft geleid.

Dit geneesmiddel kan leiden tot schommelingen in stollingsfactoren en kan de kans op bloedingen en/of bloedstolsels doen toenemen.

Na het op de markt komen is er een bijwerking die osteonecrose heet (botschade) gemeld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar die Oncaspar tegelijk met glucocorticoiden (bijv. dexamethason) toegediend kregen. Deze bijwerking is vaker bij meisjes waargenomen.

Als u de ouder bent van een kind dat met Oncaspar wordt behandeld, dan moet u de arts op de hoogte brengen als een van de bovenstaande voorwaarden op uw kind van toepassing is.

Tijdens de behandeling met Oncaspar

Bij de toediening van Oncaspar wordt u na aanvang van de behandeling een uur lang nauwlettend gecontroleerd op tekenen van ernstige allergische reacties. Medische benodigdheden voor de behandeling van allergische reacties zijn binnen handbereik.

Extra controletests

Er worden geregeld tests gedaan om de concentratie suiker in uw bloed en urine te bepalen, om het functioneren van de lever en alvleesklier te controleren en om andere zaken na te gaan. Op deze manier wordt uw gezondheid tijdens en na de behandeling in de gaten gehouden, aangezien dit geneesmiddel invloed kan hebben op uw bloed en andere organen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Oncaspar nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit is belangrijk omdat Oncaspar de bijwerkingen van andere geneesmiddelen kan versterken door zijn effect op de lever, die een belangrijke rol speelt bij het afvoeren van geneesmiddelen uit het lichaam. Verder is het met name belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Immunisatie met levende vaccins binnen drie maanden na het afronden van de leukemiebehandeling. Hierdoor neemt de kans op ernstige infecties toe.
- Vincristine, een ander kankergeneesmiddel. Als dit middel tegelijkertijd met Oncaspar wordt gebruikt, bestaat er een verhoogde kans op bijwerkingen of allergische reacties.
- geneesmiddelen die de stolling van het bloed verminderen, zoals anticoagulantia (bijvoorbeeld coumarine/warfarine en heparine), dipyridamol, acetylsalicylzuur of niet-steroïde ontstekingsremmers (zoals ibuprofen of naproxen). Als deze tegelijkertijd met Oncaspar worden gebruikt, bestaat er een verhoogde kans op bloedingsstoornissen.
- geneesmiddelen waarbij celdeling nodig is voor de werkzaamheid, bijvoorbeeld methotrexaat, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van zowel kanker als artritis, waarbij de werking verminderd kan zijn.
- Prednison, een steroïde. Als dit middel tegelijkertijd met Oncaspar wordt gebruikt, zijn de effecten op het stollingsvermogen van uw bloed groter.

- Glucocorticoïden wanneer die tegelijk worden ingenomen als onderdeel van de aanbevolen leukemiebehandeling. Oncaspar kan het risico op osteonecrose (botschade) door steroïden verhogen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, waarbij dit vaker bij meisjes wordt waargenomen. Daarom moet u uw arts zo snel mogelijk op de hoogte stellen als u nieuwe botpijn voelt (bijv. pijn in de heup, knie of rug).
- cytarabine, een geneesmiddel dat kan worden ingezet bij de behandeling van kanker, en dat de effecten van Oncaspar kan beïnvloeden.

Oncaspar kan ook veranderingen in het functioneren van de lever teweegbrengen, wat van invloed kan zijn op de manier waarop andere geneesmiddelen werken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Oncaspar niet gebruiken als u zwanger bent, omdat er geen onderzoek is gedaan naar de effecten tijdens de zwangerschap. Het is aan uw arts om te beslissen of uw aandoening moet worden behandeld. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten gedurende de behandeling en ten minste 6 maanden nadat ze zijn gestopt met de behandeling met Oncaspar, een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken. Oraal (via de mond) in te nemen anticonceptiemiddelen zijn tijdens de behandeling met Oncaspar geen doeltreffende anticonceptiemethode. Vraag uw arts om advies over de anticonceptiemethode die u het best kunt gebruiken. Ook mannen moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken terwijl zij of hun partner worden behandeld met Oncaspar.

Het is niet bekend of pegaspargase in moedermelk wordt uitgescheiden. Als voorzorgsmaatregel moet met borstvoeding worden gestopt tijdens behandeling met Oncaspar en mag hier niet opnieuw mee worden begonnen tot nadat u bent gestopt met de behandeling met Oncaspar.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wanneer u dit geneesmiddel gebruikt, mag u niet autorijden of machines bedienen omdat het middel u slaperig, moe of verward kan maken.

Oncaspar bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Voordat dit middel wordt toegediend, krijgt u misschien een combinatie van geneesmiddelen om de kans op allergische reacties te verlagen. Uw arts zal beslissen of deze premedicatie nodig is.

De behandeling met Oncaspar is voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Uw arts beslist welke dosis van het geneesmiddel nodig is en hoe vaak, afhankelijk van uw leeftijd en lichaamsoppervlak, dat wordt berekend aan de hand van uw lengte en gewicht.

Het geneesmiddel wordt toegediend als een oplossing die in een spier of, indien geschikter, een ader wordt gespoten.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Aangezien het geneesmiddel door uw arts wordt toegediend, is het zeer onwaarschijnlijk dat u meer krijgt dan u nodig hebt.

In het onwaarschijnlijke geval van een toevallige overdosis zult u nauwgezet worden bewaakt door medisch personeel en naar behoren worden behandeld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 personen)

- ontsteking of andere aandoeningen van de alvleesklier (pancreatitis) die ernstige buikpijn veroorzaken, die kan uitstralen naar uw rug, overgeven, verhoogde bloedsuikerwaarden
- ernstige allergische reactie met verschijnselen als huiduitslag, jeuk, zwelling, galbulten, kortademigheid, snelle hartslag en daling van de bloeddruk/bloedstolsels
- koorts met lage witte bloedceltellingen

Vaak (maximaal 1 op de 10 personen)

- ernstige bloedingen of blauwe plekken
- heftig schudden (insulten) en bewustzijnsverlies
- ernstige infectie met zeer hoge koorts
- problemen met uw lever (bijvoorbeeld van kleur veranderde huid, urine of ontlasting, en laboratoriumuitslagen met verhoogde leverenzymen of bilirubine)

Zelden (maximaal 1 op de 1.000 personen)

- leverfalen
- geelzucht
- geblokeerde galstroom van de lever (cholestase)
- vernietiging van levercellen (levercelnecrose)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- ernstige huidreactie die toxische epidermale necrolyse wordt genoemd
- nierfunctieverlies (bijvoorbeeld een veranderde urineproductie, zwelling van voeten en enkels)
- beroerte
- ernstige allergische reactie die bewustzijnsverlies kan veroorzaken en levensbedreigend kan zijn (anafylactisch shock)
- botschade (osteonecrose)
- een ernstig type leverschade (hepatische veno-occlusieve ziekte [VOD]): verschijnselen zijn onder meer snelle gewichtstoename, vocht vasthouden in de buik (ascites) waardoor de buik opzwellt, en vergrote lever (hepatomegalie)

Overige bijwerkingen

Krijgt u last van onderstaande bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts.

Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 personen)

- veranderingen in het functioneren van de alvleesklier
- gewichtsverlies
- pijn in de benen (mogelijk een verschijnsel van trombose), pijn op de borst of kortademigheid (mogelijk een verschijnsel van bloedstolsels in de longen, zogeheten longembolie)
- verlies van eetlust, algemene zwakte, braken, diarree, misselijkheid
- verhoogde bloedsuikerwaarden
- afname van het aantal witte bloedcellen

Vaak (maximaal 1 op de 10 personen)

- afname van het aantal rode bloedcellen
- ophoping van vocht in de buikholt (ascites)
- koorts en griepachtige verschijnselen

- wondjes in de mond
- rug-, gewrichts- of buikpijn
- hoge concentraties vet en cholesterol in uw bloed; lage kaliumconcentratie in uw bloed

Zelden (maximaal 1 op de 1.000 personen)

- reversibele posterieure leukoencefalopathie-syndroom (RPLS), een syndroom dat wordt gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, insulten en verlies van gezichtsvermogen dat na enige tijd vanzelf verdwijnt

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- afname van het aantal bloedplaatjes
- koorts
- cysten in uw alvelesklier, zwelling van de speekselklieren
- hoge concentraties ureum in uw bloed, antistoffen tegen Oncaspar, hoge concentratie ammoniak in uw bloed, verlaagde bloedsuikerwaarden
- slaperigheid, verwardheid, licht trekken van de vingers

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen waarvan u meent dat ze te maken hebben met de chemotherapie, raadpleeg dan uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Nadat het geneesmiddel is gereconstitueerd en verdund, dient de oplossing meteen te worden gebruikt. Indien dit niet mogelijk is, mag de verdunde oplossing gedurende maximaal 48 uur worden bewaard tussen 2°C en 8°C.

Niet gebruiken als u merkt dat de gereconstitueerde oplossing troebel is of zichtbare deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is pegaspargase. Elke injectieflacon bevat 3.750 E pegaspargase.

Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 750 E pegaspargase (750 E/ml).

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat, natriumchloride, sacharose, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), zoutzuur (voor pH-aanpassing) (zie rubriek 2: “Oncaspar bevat natrium”).

Hoe ziet Oncaspar eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Oncaspar is een wit tot gebroken wit poeder. Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van zichtbare vreemde deeltjes.

Elke verpakking bevat 1 glazen injectieflacon met 3.750 E pegaspargase.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frankrijk

Fabrikant

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД

Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel: +36 1 238 7799

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

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

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

France

Les Laboratoires Servier

Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Portugal

Servier Portugal, Lda

Tel.: +351 21 312 20 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

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het wordt sterk aanbevolen dat bij elke toediening van Oncaspar aan een patiënt de naam en het lotnummer van het product worden geregistreerd om zo de patiënt aan het lotnummer van het product te kunnen koppelen.

Vanwege de onvoorspelbaarheid van bijwerkingen mag Oncaspar alleen worden toegediend door artsen en zorgpersoneel dat ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica voor kanker.

Met name bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor andere vormen van L-asparaginase kunnen zich tijdens de behandeling overgevoeligheidsreacties voor Oncaspar voordoen, zoals anafylaxie. Als routinevoorzorgsmaatregel geldt dat de patiënt gedurende een uur wordt geobserveerd waarbij reanimatieapparatuur en andere zaken die nodig zijn voor de behandeling van anafylaxie, gereed worden gehouden (epinefrine, zuurstof, intraveneuze steroïden, enz.).

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over mogelijke overgevoeligheidsreacties op Oncaspar, waaronder directe anafylaxie. Patiënten die Oncaspar toegediend krijgen, hebben een verhoogde kans op bloedingen en trombotische aandoeningen. Aan patiënten dient te worden uitgelegd dat Oncaspar niet mag worden gebruikt tegelijkertijd met andere geneesmiddelen die een verhoogde kans op bloedingen geven (zie rubriek 2: “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Dit geneesmiddel kan bij contact irritatie veroorzaken. Derhalve dient het poeder bijzonder voorzichtig te worden gehanteerd en toegediend. Als het product in contact komt met de ogen, huid of

slijmvliezen, moet de desbetreffende plek onmiddellijk gedurende ten minste 15 minuten met overvloedig water worden gespoeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor het bereiden, bewaren en verwijderen van Oncaspar:

Instructies voor hantering

1. Personeel dient te worden getraind in hoe het geneesmiddel moet worden gehanteerd en overgebracht (zwangere medewerkers mogen niet met dit geneesmiddel werken).
2. Er dient een aseptische techniek te worden gebruikt.
3. De procedures voor het op correcte wijze hanteren van antineoplastica dienen te worden gevolgd.
4. Bij hantering van Oncaspar wordt het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding aanbevolen.
5. Alle artikelen voor toediening of reiniging, waaronder handschoenen, dienen in zakken voor risicohoudend medisch afval te worden gedaan voor verbranding bij hoge temperaturen.

Reconstitutie

1. Met behulp van een injectiespuit en een 21 Gauge naald wordt 5,2 ml water voor injecties in de injectieflacon gespoten.
2. Men dient de injectieflacon voorzichtig rond te draaien totdat het poeder gereconstitueerd is.
3. Na reconstitutie dient de oplossing helder, kleurloos en vrij van zichtbare vreemde deeltjes te zijn. Gebruik de gereconstitueerde oplossing niet indien deze troebel is of indien zich neerslag heeft gevormd. Niet schudden.
4. De oplossing dient na reconstitutie binnen 24 uur te worden gebruikt, na te zijn bewaard beneden 25°C.

Toediening

1. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening te worden geïnspecteerd op deeltjes; alleen een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare vreemde deeltjes mag worden gebruikt.
2. Het geneesmiddel dient intraveneus of intramusculair te worden toegediend. De oplossing dient langzaam te worden toegediend.
In het geval van intramusculaire injectie mag het volume voor kinderen en jongeren niet groter zijn dan 2 ml en bij volwassenen niet groter dan 3 ml.
In het geval van intraveneuze toediening dient de gereconstitueerde oplossing te worden verdund in 100 ml natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) of 5% glucoseoplossing.
De verdunde oplossing kan worden over een periode van 1 à 2 uur tezamen met een reeds lopende infusie van hetzij natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%), hetzij 5% glucose.
Infundeer tijdens de toediening van Oncaspar geen andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn.
Na verdunning dient de oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Indien dit niet mogelijk is, mag de verdunde oplossing gedurende maximaal 48 uur worden bewaard tussen 2°C en 8°C.

Verwijdering

Oncaspar is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Meer gedetailleerde informatie is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken.