

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oncaspar 750 E/ml pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 3 750 enheter (E)** pegaspargas*.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 750 E pegaspargas (750 E/ml).

* Den aktiva substansen är ett kovalent konjugat av *Escherichia coli*-härlett L-asparaginas med monomethoxypolyetylenglykol

** En enhet definieras som den mängd enzym som krävs för att frisätta 1 µmol ammoniak per minut vid pH 7,3 och 37 °C

Potensen hos detta läkemedel ska inte jämföras med den hos ett annat pegylerat eller icke-peglyerat protein i samma terapeutiska klass. För mer information, se avsnitt 5.1.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oncaspar är indicerat som en komponent i antineoplastisk kombinationsbehandling vid akut lymfatisk leukemi (ALL) hos pediatrika patienter från födseln till 18 år samt vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oncaspar ska ordinerar och administreras av läkare och/eller sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling med antineoplastiska produkter. Det ska endast ges på sjukhus där lämplig återupplivningsutrustning finns tillgänglig. Patienter bör övervakas noga för eventuella biverkningar under hela administreringsperioden (se avsnitt 4.4).

Dosering

Oncaspar administreras vanligtvis som en del av en behandlingsregim inkluderande flera antineoplastiska läkemedel (se även avsnitt 4.5).

Rekommenderad premedicinering

Ge premedicinering med paracetamol, en H1-receptorblockerare (t.ex. difenhydramin) och en H2-receptorblockerare (t.ex. famotidin) 30–60 minuter före administrering av Oncaspar för att minska risken och svårighetsgraden av både infusions- och överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4).

Pediatrika patienter och vuxna ≤ 21 år

Rekommenderad dos till patienter med en kroppsyta (BSA) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ och som är ≤ 21 år är 2 500 E pegaspargas (motsvarande 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 kroppsyta var 14:e dag.

Barn med en kroppsyta på $< 0,6 \text{ m}^2$ bör få 82,5 E pegaspargas (motsvarande 0,1 ml Oncaspar)/kg kroppsvikt var 14:e dag.

Vuxna >21 år

Såvida inte annat ordineras är den rekommenderade doseringen till vuxna >21 år 2 000 E pegaspargas (motsvarande 2,67 ml Oncaspar)/m² kroppsytan var 14:e dag.

Behandlingen kan övervakas baserat på den sänkta asparaginasaktiviteten i serum uppmätt före nästa administrering av pegaspargas. Om värdena för asparaginasaktivitet inte når målnivåerna kan ett byte till en annan asparaginasberedning övervägas (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Eftersom pegaspargas är ett protein med hög molekylvikt utsöndras det inte renalt, och ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Tillgängliga data för patienter över 65 år är begränsade.

Administreringssätt

Oncaspar kan ges genom intramuskulär (i.m.) injektion eller intravenös (i.v.) infusion.

För mindre volymer är det rekommenderade administreringssättet intramuskulärt. När Oncaspar ges via intramuskulär injektion får den volym som injiceras på ett injektionsställe inte överstiga 2 ml hos barn och ungdomar och 3 ml hos vuxna. Om en större volym ges bör dosen delas upp och ges på flera injektionsställen.

Intravenös infusion av Oncaspar ges oftast över en period av 1 till 2 timmar i 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller 5 % glukoslösning.

Den spädda lösningen kan ges tillsammans med en infusion som redan pågår med antingen natriumklorid 9 mg/ml eller 5 % glukos. Infundera inte andra läkemedel via samma intravenösa slang under administrering av Oncaspar.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 3 gånger övre gränsen för normalvärdet [ULN], transaminaser > 10 gånger ULN).

Allvarlig trombos med tidigare L-asparaginasbehandling i anamnesen.

Pankreatit i anamnesen, inklusive pankreatit relaterad till tidigare behandling med L-asparaginas (se avsnitt 4.4).

Allvarliga blödningshändelser med tidigare L-asparaginasbehandling i anamnesen (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Asparaginas-antikroppar

Förekomst av anti-asparaginas-antikroppar kan vara associerat med låga nivåer av asparaginasaktivitet på grund av potentiell neutraliserande aktivitet hos dessa antikroppar. I sådana fall ska ett byte till en annan asparaginasberedning övervägas.

Mätning av asparaginasaktivitetsnivån i serum eller plasma kan utföras för att utesluta en accelererad minskning av asparaginasaktivitet.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner mot pegaspargas, t.ex. livshotande anafylaxi, kan inträffa under behandlingen, inklusive hos patienter med känd överkänslighet mot asparaginasformuleringar som derivater från *E. coli*. Andra överkänslighetsreaktioner kan omfatta angioödem, svullnad i läppar och ögon, erytem, minskat blodtryck, bronkospasm, dyspné, klåda och utslag (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Ge premedicinering 30–60 minuter före administrering av Oncaspar (se avsnitt 4.2).

Som rutinmässig försiktighetsåtgärd bör patienten övervakas i en timme efter administrering. För behandling av anafylaxi ska återupplivningsutrustning och annat lämpligt material (epinefrin, syrgas, intravenösa steroider osv.) finnas tillgängligt. Oncaspar ska sättas ut hos patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3 och 4.8). Beroende på symptomens allvarlighetsgrad kan administrering av antihistaminer, kortikosteroider och kärlsammandragande läkemedel vara indicerat som en motåtgärd.

Pankreatiska effekter

Pankreatit, inklusive blödande eller nekrotiserande pankreatit med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som fått Oncaspar (se avsnitt 4.8).

Patienter bör informeras om tecknen och symtomen på pankreatit som, om det inte behandlas, kan bli dödligt.

Vid misstanke om pankreatit ska Oncaspar sättas ut. Om pankreatit bekräftas ska Oncaspar inte sättas in på nytt.

Serumamylas- och/eller lipasnivåerna ska övervakas frekvent för att identifiera tidiga tecken på pankreasinflammation. Blodglukosvärdena ska övervakas, eftersom nedsatt glukostolerans kan förekomma vid samtidig användning av Oncaspar med prednison.

Koagulopati

Allvarliga trombotiska händelser, inklusive sagittal sinustrombos kan inträffa hos patienter som får pegaspargas (se avsnitt 4.8). Oncaspar ska sättas ut hos patienter med allvarliga trombotiska händelser.

Förlängd protrombintid (PT), förlängd partiell tromboplastintid (PTT), hypofibrinogenemi och minskning av antitrombin III kan inträffa hos patienter som får pegaspargas.

Koagulationsparametrarna ska övervakas vid baslinjen samt regelbundet under och efter behandlingen, särskilt när andra läkemedel med antikoagulant effekter (som exempelvis acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) används samtidigt (se avsnitt 4.5) eller vid samtidig administrering av kemoterapibehandling inkluderande metotrexat, daunorubicin och kortikosteroider. Vid uttalad minskning av fibrinogen eller brist på antitrombin III (ATIII), överväg lämplig ersättningsterapi.

Osteonekros

Vid samtidig användning av glukokortikoider är osteonekros (avaskulär nekros) en möjlig komplikation av hyperkoagulation observerad hos barn och ungdomar, med en högre incidens hos flickor (se avsnitt 4.5 och 4.8). Noggrann övervakning rekommenderas därför hos barn och ungdomar för att upptäcka eventuella kliniska tecken/symtom på osteonekros. Behandlingsplanen för varje enskild patient bör basera sig på den behandlande läkarens kliniska bedömning av individuell nytta/risk enligt standardriktlinjer för behandling av ALL och praxis för stödbehandling.

Hepatiska effekter

Kombinationsbehandling med Oncaspar och andra levertoxiska produkter kan leda till allvarlig levertoxicitet.

Försiktighet krävs när Oncaspar ges i kombination med levertoxiska produkter, särskilt vid redan föreliggande nedsatt leverfunktion. Patienterna ska övervakas för förändrade leverfunktionsparametrar.

Det kan finnas en ökad risk för levertoxicitet hos Philadelphia-kromosompositiva patienter, för vilka behandling med tyrosinkinashämmare (t.ex. imatinib) kombineras med L-asparaginasbehandling. Detta ska beaktas när användning av Oncaspar övervägs för dessa patientgrupper.

Venös ocklusiv leversjukdom, däribland allvarliga, livshotande och potentiellt dödliga fall, har observerats hos patienter som behandlats med Oncaspar i kombination med sedvanlig cytostatikabehandling, också under induktionsfasen av cytostatikabehandling med flera faser (se avsnitt 4.8).

Tecken och symtom på venös ocklusiv leversjukdom är bland annat hastig viktökning, vätskeretention med ascites, hepatomegali, trombocytopeni och hastig förhöjning av bilirubin. För att förebygga detta tillstånd är det avgörande att identifiera riskfaktorer såsom befintlig leversjukdom eller anamnes på venös ocklusiv leversjukdom. Snabbt igenkännade och lämplig behandling är ändå av högsta vikt. Patienter som drabbas av detta tillstånd ska behandlas enligt vedertagen medicinsk praxis.

På grund av risken för hyperbilirubinemi rekommenderas att övervaka bilirubinnivåerna vid utgångsvärdet och före varje dos.

Effekter på centrala nervsystemet

Kombinationsbehandling med Oncaspar kan leda till toxicitet i centrala nervsystemet. Fall av encefalopati (inklusive reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom) har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Oncaspar kan orsaka tecken och symtom i centrala nervsystemet som kommer till uttryck i form av sömnlöshet, förvirring och konvulsioner. Patienterna ska övervakas noggrant för sådana symtom, särskilt om Oncaspar används i kombination med neurotoxiska produkter (såsom vinkristin och metotrexat, se avsnitt 4.5).

Myelosuppression

Pegaspargas kan orsaka myelosuppression, antingen direkt eller indirekt (genom att förändra de myelosuppressiva effekterna av andra ämnen, t.ex. metotrexat eller 6-merkaptopurin). Därför kan användningen av Oncaspar öka risken för infektioner.

Minskningen av antalet cirkulerande lymfoblaster är ofta ganska uttalad, och normala eller för låga leukocytantal ses ofta under de första dagarna efter behandlingsstart. Detta kan vara kopplat till en påtaglig ökning av urinsyrenivåerna i serum. Urinsyranefropati kan utvecklas. För att övervaka den terapeutiska effekten ska antalet blodkroppar i perifert blod och i patientens benmärg övervakas noga.

Hyperammonemi

Asparaginas underlättar en snabb konvertering av asparagin och glutamin till aspartinsyra och glutaminsyra, med ammoniak som delad biprodukt från bägge reaktioner (se avsnitt 5.1). Intravenös administrering av asparaginas kan därför orsaka att serumnivåerna av ammoniak ökar kraftigt efter administrering.

Symtomen på hyperammonemi är ofta övergående till sin natur och kan omfatta: illamående, kräkningar, huvudvärk, yrsel och utslag. I svåra fall kan encefalopati utvecklas med eller utan nedsatt leverfunktion, särskilt hos äldre vuxna, som kan vara livshotande eller dödlig. Om symtom på hyperammonemi förekommer ska ammoniaknivåerna övervakas noggrant.

Preventivmedel

Ett effektivt icke-oralt preventivmedel måste användas under behandlingen med Oncaspar och i minst 6 månader efter avslutad behandling med Oncaspar. Eftersom en indirekt interaktion mellan de

orala preventivmedlen och pegaspargas inte kan uteslutas anses användning av orala preventivmedel inte vara en acceptabel preventivmetod (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den minskning av serumproteiner som orsakas av pegaspargas kan öka toxiciteten hos andra läkemedel som är proteinbundna.

Genom att hämma proteinsyntes och celldelning kan pegaspargas vidare störa verkningsmekanismen hos andra substanser som kräver celldelning för sin effekt, t.ex. metotrexat.

Metotrexat och cytarabin kan interagera på olika sätt med Oncaspar: tidigare administrering kan öka verkan av pegaspargas på ett synergistiskt sätt. Om dessa substanser ges efter Oncaspar kan effekten av pegaspargas försvagas antagonistiskt.

Pegaspargas kan störa metabolism och clearance av andra läkemedel, baserat på dess effekter på proteinsyntes och leverfunktionen, samt från dess kombinerade användning med andra kemoterapiprodukter kända för att interagera med CYP-enzymerna.

Användningen av Oncaspar kan leda till fluktuerande koagulationsfaktorer. Detta kan främja blödnings- och/eller trombostendensen. Försiktighet krävs därför när antikoagulantia som kumarin, heparin, dipyridamol, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel ges samtidigt, eller vid samtidig administrering av kemoterapibehandling inklusive metotrexat, daunorubicin, kortikosteroider.

När glukokortikoider (t.ex. prednison) och pegaspargas ges samtidigt kan förändrade koagulationsparametrar (t.ex. minskat fibrinogen och antitrombin III-brist ATIII) bli mer uttalade.

Pegaspargas kan öka risken för glukokortikoidinducerad osteonekros hos barn och ungdomar när bägge behandlingar ges samtidigt, med en högre incidens hos flickor, via en eventuell ökning av dexametasonexponeringen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Omedelbart föregående eller samtidig behandling med vinkristin kan öka pegaspargastoxiciteten. Administrering av Oncaspar före vinkristin kan öka neurotoxiciteten för vinkristin. Därför ska vinkristin ges minst 12 timmar före administrering av Oncaspar för att minimera toxiciteten.

En indirekt interaktion kan inte uteslutas mellan pegaspargas och orala preventivmedel på grund av hepatotoxiciteten hos pegaspargas, som kan försämra hepatisk clearance av orala preventivmedel. En samtidig användning av Oncaspar och orala preventivmedel rekommenderas därför inte. En annan metod än orala preventivmedel ska användas av kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig vaccination med levande vacciner kan öka risken för allvarliga infektioner som kan hänföras till pegaspargas immunhämmande aktivitet och förekomsten av den underliggande sjukdomen och kemoterapibehandlingen (se avsnitt 4.4). Immunisering med levande vacciner bör därför ske tidigast tre månader efter helt avslutad leukemibehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor

Män och kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i minst 6 månader efter avslutad behandling med Oncaspar. Eftersom en indirekt interaktion mellan orala preventivmedel och pegaspargas inte kan uteslutas anses orala preventivmedel inte vara tillräckligt säkra i en sådan klinisk situation. En annan metod än orala preventivmedel ska användas av kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Det finns begränsade data om användning av L-asparaginas och inga data om användningen av Oncaspar hos gravida kvinnor. Inga reproduktionsstudier på djur med pegaspargas har utförts, men djurstudier med L-asparaginas har visat på teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Därför och på grund av dess farmakologiska egenskaper ska Oncaspar endast användas under graviditet då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med pegaspargas.

Amning

Det är okänt om pegaspargas utsöndras i bröstmjolk. Baserat på dess farmakologiska egenskaper kan en risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas. Som försiktighetsåtgärd ska amningen avbrytas under behandling med Oncaspar och inte återupptas förrän efter att Oncaspar har satts ut.

Fertilitet

Inga studier som undersökt effekten av pegaspargas på fertiliteten har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Oncaspar har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlas med Oncaspar tillsammans med andra kemoterapiläkemedel: sömnlöshet, förvirring, yrsel, synkope, krampanfall.

Patienter ska rekommenderas att inte framföra fordon eller använda maskiner när de får Oncaspar om de upplever dessa eller andra biverkningar som kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt härrör från data från kliniska studier och erfarenheten efter marknadsintroduktionen av Oncaspar hos ALL-patienter. Säkerhetsprofilen är baserad på randomiserade, kontrollerade, prospektiva, öppna multicenterstudier med Oncaspar vid en dos på 2 500 E/m² som administreras intravenöst som jämförande behandling (studierna DFCI 11-001 och AALL07P4). Dessutom omfattade säkerhetsprofilen data från andra studier av Oncaspar, exempelvis den studie som jämförde farmkokinetiken för flytande och frystorkade formuleringar av pegaspargas (CL2-95014-002), dess uppföljningsstudie (CL2-95014-003) samt studier med intramuskulär administrering (studierna CCG-1962 och CCG-1991) för att fastställa säkerhetsprofilen (se avsnitt 5.1 för CCG-1962 och CCG-1991).

De vanligaste biverkningarna med Oncaspar (observerade i minst 2 studier med en frekvens på minst >10 %) omfattade: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blodet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, hypertriglyceridemi, hyperglykemi och febril neutropeni.

De vanligaste allvarliga biverkningarna med Oncaspar (grad 3 eller 4) som observerades i studierna DFCI 11-001 och AALL07P4 med en frekvens på >5 % omfattade: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blod, febril neutropeni, onormalt höga blodsockernivåer, förhöjt lipas och pankreatit.

Tabell med biverkningar

Biverkningarna och deras frekvenser rapporteras i tabell 1. Frekvenserna har definierats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats vid behandling med Oncaspar

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga: Infektioner, sepsis
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga: Febril neutropeni
	Vanliga: Anemi, koagulopati
	Ingen känd frekvens: Benmargssvikt
Immunsystemet	Mycket vanliga: Överkänslighet, urtikaria, anafylaktisk reaktion
	Ingen känd frekvens: Anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga: Minskad aptit, onormalt höga blodsockernivåer
	Vanliga: Hyperlipidemi, hyperkolesterolemi
	Ingen känd frekvens: Diabetesketoacidosis, hypoglykemi
Psykiatriska tillstånd	Ingen känd frekvens: Förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Krampanfall, perifer motorisk neuropati, synkope
	Sällsynta: Reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom
	Ingen känd frekvens: Somnolens, tremor*
Blodkärl	Mycket vanliga: Emboli**
	Vanliga: Trombos***
	Ingen känd frekvens: Cerebrovaskulära händelse, blödning, trombos i övre sagittalsinus
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga: Hypoxi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Pankreatit, lös avföring, buksmärta, illamående
	Vanliga: Kräkningar, stomatit, ascites
	Sällsynta: Nekrotiserande pankreatit, blödande pankreatit
	Ingen känd frekvens: Pankreatisk pseudocysta, parotit*
Lever och gallvägar	Vanliga: Levertoxicitet, fettlever
	Sällsynta: Levernekros, gulsot, gallstas, leversvikt
	Ingen känd frekvens: Venös ocklusiv sjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: Hudutslag
	Ingen känd frekvens: Toxisk epidermal nekrolys*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: Smärta i extremiteter
	Ingen känd frekvens: Osteonekros (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens: Akut renal svikt*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens: Pyrexia
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga: Minskad vikt, hypoalbuminemi, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, hypertriglyceridemi, minskat blodfibrinogen, förhöjt lipas, förhöjt amylas, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förhöjt bilirubin i blod, minskat antitrombin III****, minskat antal neutrofila granulocyter****
	Vanliga: Förlängd protrombintid, förhöjd internationell normaliserad kvot, onormalt låga halter av kalium i blodet, förhöjd blodkolesterol, fibrinogenbrist, förhöjt gammaglutamyltransferas
	Ingen känd frekvens: Förhöjt blodurea, antikroppar mot pegaspargas, minskat trombocytantal, hyperammonemi

*Biverkningar som observerats med andra asparaginas i klassen

**Fall av pulmonell embolism, ventrombos, ventrombos i extremitet och ytlig tromboflebit observerades i DFCI 11-001

***Förklaring: CNS-trombos

****Fall av minskat antitrombin III och minskat antal neutrofila granulocyter observerades i studierna CL2-95014-002 och CL2 95014 003.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Följande biverkningar har observerats i samband med asparaginasbehandling. Även om de inte har ett specifikt samband med användningen av pegaspargas kan de förekomma vid användning med Oncaspar:

Blodet och lymfsystemet

Oncaspar kan orsaka mild till måttlig myelosuppression, och alla tre blodkroppslinjerna kan påverkas. Cirka hälften av alla allvarliga blödningar och trombosor påverkar de cerebrala kärlen och kan leda till exempelvis stroke, krampanfall, huvudvärk eller förlorat medvetande.

Centrala och perifera nervsystemet

Oncaspar kan orsaka funktionsfel i centrala nervsystemet som kommer till uttryck i form av konvulsioner, och mindre ofta förvirringstillstånd och somnolens (lindrigt nedsatt medvetande).

I sällsynta fall kan reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS) inträffa.

I mycket sällsynta fall har lindriga tremor i fingrar beskrivits.

Magtarmkanalen

Cirka hälften av patienterna utvecklar milda till måttliga gastrointestinala reaktioner som exempelvis förlorad aptit, illamående, kräkningar, bukkramper, lös avföring och vikttnedgång.

Akut pankreatit är vanligt. Det har förekommit enstaka rapporter om bildandet av pseudocysta (upp till fyra månader efter den sista behandlingen).

Blödande eller nekrotiserande pankreatit inträffar sällan. Ett fall av pankreatit med samtidig akut parotit har beskrivits vid behandling med L-asparaginas. I enstaka fall har blödande eller nekrotiserande pankreatit med dödlig utgång rapporterats.

Serumamylas kan stiga under och även efter avslutad behandling med Oncaspar.

Njurar och urinvägar

Akut renal svikt kan utvecklas i sällsynta fall under behandling med regimer som inbegriper L-asparaginas.

Hud och subkutan vävnad

Allergiska reaktioner kan uppstå på huden. Ett fall av toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) har beskrivits i samband med L-asparaginas.

Endokrina systemet

Förändringar i bukspottskörtelns endokrina funktion har ofta observerats och kommer i huvudsak till uttryck i form av onormal glukosmetabolism. Såväl diabetesketoacidosis och hyperosmolär hyperglykemi har beskrivits, vilka i allmänhet svarar på administrering av insulin.

Metabolism och nutrition

Förändrade serumlipidnivåer har observerats och förändrade serumlipidvärden, oftast utan kliniska symptom, är mycket vanliga.

Ökad urea i serum inträffar regelbundet, är dosberoende och nästan alltid ett tecken på prerenal metabolisk obalans.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Pyrexia kan inträffa efter injektionen och avklingar oftast spontant.

Immunsystemet

Specifika antikroppar mot pegaspargas har upptäckts, i mindre vanliga fall har de varit förknippade med överkänslighetsreaktioner. Neutraliserande antikroppar som minskat den kliniska effektiviteten har också registrerats.

Överkänslighetsreaktioner mot Oncaspar, inklusive livshotande anafylaxi, angioödem, läppsvullnad, ögonsvullnad, erytem, sänkt blodtryck, bronkospasm, andnöd, pruritus och hudutslag kan uppstå under behandlingen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Lever och gallvägar

Förändrade levervärden är vanligt. En dosoberoende ökning av serumtransaminas och serumbilirubin observeras ofta.

Hastig viktökning, vätskeretention med ascites, hepatomegali, i samband med hastig förhöjning av serumbilirubin och ihållande trombocytopeni, kan tyda på en risk att utveckla allvarlig venös ocklusiv leversjukdom, vilket kan få dödlig utgång om det inte behandlas (se avsnitt 4.4).

Fettlever kan observeras mycket ofta. Sällsynta rapporter om gallstas, ikterus, levercellnekros och leversvikt med dödlig utgång har förekommit.

Försämrad proteinsyntes kan leda till minskade serumproteiner. En dosoberoende minskning av serumalbumin förekommer hos de flesta patienter under behandlingen.

Typen av biverkningar med Oncaspar liknar biverkningarna som observerats med icke-pegylerat L-asparaginas (t.ex.ativ *E. coli* asparaginas).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats för Oncaspar. Efter överdosering har förhöjda leverenzym, hudutslag och hyperbilirubinemi observerats. Det finns ingen specifik farmakologisk behandling för överdosen. Vid överdosering ska patienterna observeras noga för tecken och symptom på biverkningar och få lämplig symptomatisk och stödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel och immunmodulerande medel, andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX24

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för L-asparaginas är enzymatisk klyvning av aminosyran L-asparagin till aspartinsyra och ammoniak. Brist på L-asparagin i blod leder till hämmande av proteinsyntesen, DNA-syntesen och RNA-syntesen, särskilt i leukemiska blaster som inte kan syntetisera L-asparagin och därmed genomgår apoptos.

Normala celler däremot kan syntetisera L-asparagin och påverkas mindre av att dess snabba utarmning under behandling med enzymet L-asparagin. Pegyleringen förändrar inte L-asparaginas enzymatiska egenskaper, men påverkar enzymets farmakokinetik och immungenicitet.

Farmakodynamisk effekt

Den antileukemiska effekten av L-asparaginas hänger samman med en långvarig L-asparaginbrist i blod och cerebrospinalvätska (CSV). Den farmakodynamiska (PD) effekten hos Oncaspar bedömdes efter intramuskulär administrering (studie CCG-1962) och intravenös administrering (AALL07P4).

I studie CCG-1962 utvärderades PD-effekterna av Oncaspar genom mätningar av asparagin i serum (n=57) och CSV (n=50) hos nydiagnostiserade pediatrika patienter med ALL med standardrisk. De fick tre intramuskulära doser av Oncaspar (2 500 enheter/m²BSA), en var under induktionen och två under fördröjda intensifieringsbehandlingsfaser. En minskning av serumasparaginkoncentrationen blev tydlig på dag 4 efter den första induktionsdosen och uppnådde synbar nadir på dag 10 efter dosen. Serumasparaginkoncentrationer på cirka 1 µM kvarstod i cirka tre veckor. Asparaginkoncentrationen sjönk till <3 µM när asparaginasaktiviteten var >0,1 E/ml. CSV-asparagin på 2,3 µM före behandling sjönk till 1,1 µM dag 7 och 0,6 µM dag 28 av induktionen (se Klinisk effekt och säkerhet).

I studien AALL07P4 bedömdes PD-effekten av Oncaspar hos 47 utvärderbara patienter med högrisk-B-prekursor ALL som fick intravenösa doser av Oncaspar 2 500 E/m² BSA under induktions- och konsolideringsfaserna. Plasma L-asparaginkoncentrationerna utarmades för att hamna under analysgränsen för kvantifiering inom 24 timmar efter induktion och den första konsolideringsdosen av Oncaspar, och utarmningen upprätthölls under cirka två veckor. CSV-asparaginkoncentrationerna minskades vid dag 4 efter induktionsdosen och fortsatte vara i princip icke detekterbara vid dag 18 efter dosering.

Baserat på resultaten från dessa två studier ger en 2 500 E/m² BSA-dos med Oncaspar administrerad intramuskulärt (CCG-1962) och intravenöst (AALL07P4) underhåll av L-asparaginutarmning i ungefär två veckor efter dosering.

Klinisk effekt och säkerhet

Effektiviteten och säkerheten för Oncaspar har utvärderats grundat på tre kliniska prövningar där Oncaspar injektions-/infusionsvätska, lösning användes som första linjens behandling av ALL: studie CCG-1962 på ALL-patienter med standardrisk, studie AALL07P4 på ALL-patienter med hög risk och studie DFCI 11-001, som bestod av ALL-patienter med både standardrisk och hög risk.

Oncaspars effektivitet på ALL på patienter med återfall/refraktär sjukdom och en historik med tidigare klinisk allergisk reaktion mot nativ *E. coli* L-asparaginas baserades på en pool med 94 patienter i sex öppna studier. [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 och ASP-001C/003C].

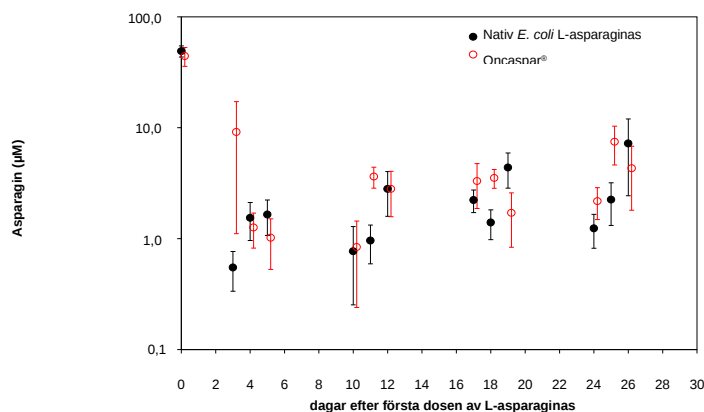
Första linjen (ALL-patienter icke överkänsliga mot nativ *E. coli* L-asparaginas)

Säkerhet och effekt för Oncaspar utvärderades i en öppen multicenter, randomiserad och aktivt kontrollerad studie (studie CCG-1962). I denna studie randomiserades 118 pediatrika patienter i åldrarna 1 till 9 år med tidigare obehandlad ALL med standardrisk 1:1 till Oncaspar eller nativ *E. coli* L-asparaginas som en del av en kombinationsbehandling. Oncaspar administrerades intramuskulärt med en dos på 2 500 enheter/m² BSA på dag 3 under induktionsfasen om 4 veckor samt på dag 3 under var och en av de två fördröjda intensifieringsfaserna (DI) om 8 veckor. Nativ *E. coli* L-asparaginas administrerades intramuskulärt med en dos på 6 000 enheter/m² BSA tre gånger i veckan med totalt 9 doser under induktionen och totalt 6 doser under varje fördröjd intensifieringsfas.

Den primära utvärderingen av effekten baserades på påvisande av liknande asparaginutarmning (omfattning och varaktighet) mellan Oncaspar respektive nativ *E.coli* L-asparaginasgrupperna. Det mål som specificerades i protokollet var att uppnå asparaginutarmning till en serumkoncentration av ≤1 µM. Andelen patienter med denna depletionutarmningsnivå var liknande i de båda studiegrupperna under alla 3 faserna vid de tidpunkter som specificerades i protokollet.

Under samtliga behandlingsfaser minskade serumasparaginkoncentrationerna inom 4 dagar efter den första dosen av asparaginas i behandlingsgruppen och förblev låga i ungefär 3 veckor för både Oncaspar- och nativ *E. coli* L-asparaginasgrupperna. Serumasparaginkoncentrationerna under induktionsfasen framgår av Figur 1. Mönstret för serumasparaginutarmning under de båda fördröjda intensifieringsfaserna liknar mönstret för serumasparaginutarmning under induktionsfasen.

Figur 1: Genomsnittligt ($\pm$ standardfel) serumasparagin under induktionsfasen i Studie CCG-1962



Obs! Oncaspar (2 500 enheter/m² BSA intramuskulärt) administrerades dag 3 under induktionsfasen på 4 veckor. Nativ *E. coli*-L-asparaginas (6 000 enheter/m² BSA intramuskulärt) administrerades 3 gånger i veckan, sammanlagt 9 doser under induktionen.

CSV-asparaginkoncentrationerna fastställdes hos 50 patienter under induktionsfasen. CSV-asparagin minskade från en genomsnittlig koncentration före behandlingen på 3,1 µM till 1,7 µM dag 4 $\pm$ 1 och 1,5 µM 25 $\pm$ 1 dagar efter administrering av Oncaspar. Dessa fynd liknade dem som observerades i behandlingsgruppen med nativ *E. coli* L-asparaginas.

Händelsefri överlevnad (Event-free survival, EFS) för Oncaspar- och nativ *E. coli* L-asparaginas-grupperna sammanfattas i Tabell 2. Studie CCG-1962 var inte utformad för att utvärdera skillnaderna i EFS-frekvens.

Tabell 2: Händelsefri överlevnadsfrekvens efter 3, 5 och 7 år (Studie CCG-1962)

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

I Studie CCG-1962 var de vanligaste biverkningarna infektioner, inklusive två livshotande infektioner 1 patient i vardera behandlingsgrupp. I allmänhet var incidensen och typen av biverkningar av grad 3 och 4 liknande i de båda behandlingsgrupperna. Två patienter i Oncaspar-gruppen fick allergiska reaktioner under den fördröjda intensifieringen (DI) DI nr 1 (allergisk reaktion av grad 1 samt nässelutslag av grad 3).

En pilotstudie genomfördes för nydiagnostiserade patienter från 1 till <31 år med högrisks- B-prekursor ALL (Studie AALL07P4). Detta var en öppen, kontrollerad randomiserad studie som jämförde en oregistrerad pegylerad asparaginasprodukt med Oncaspar som en komponent i första linjens kemoterapibehandling av ALL inkluderande flera agens. Kriterierna för vita blodkroppar (WBC) var: a) Ålder 1–10 år: WBC $\geq$ 50 000/µL; b) Ålder 10–30 år: Alla WBC; c) Tidigare steroidbehandling: Alla WBC. Patienterna fick inte ha fått tidigare cytotoxisk kemoterapi med undantag för steroider och intratekalt cytarabin. Sammanlagt 166 patienter skrevs in i studien. 54 patienter randomiserades till behandling med 2 500 E/m² BSA Oncaspar och 111 patienter randomiserades till den oregistrerade pegylerade asparaginasprodukten. Oncaspar administrerades intravenöst med en dos om 2 500 enheter/m² BSA under induktions-, konsoliderings-, förlängd intensifierings- och interimistisk underhållsfas hos patienter med högrisks-ALL som fick förstärkt Berlin-Frankfurt-Münster-behandling. Andelen patienter i Oncaspar-behandlingsgruppen som kunde utvärderas med MRD-negativ status (<0,1 % leukemiceller i benmärgen) dag 29 efter induktion var

80 % (40/50). Efter 4 år var EFS och övergripande överlevnad (OS) för Oncaspar-behandlingsgruppen 81,8 % [95 % KI 62,9–91,7 %] respektive 90,4 % [95 % KI 78,5–95,9 %]. Sammantaget var andelen av överkänslighet i alla grader 5,8 %, anafylaktiska reaktioner 19,2 % och pankreatit 7,7 % i den grupp som fick Oncaspar. Febril neutropeni av grad 3 eller högre var 15,4 %.

Studien DFCI 11-001, som utförts av Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), är en pågående, aktivt kontrollerad, randomiserad multicenter-studie av en intravenöst oregistrerad pegylerad asparaginasprodukt *jämfört med* Oncaspar, hos barn och ungdomar i åldern 1 till <22 år med nydiagnostiserad ALL som behandlas med DFCI ALL-konsortiets grundläggande terapi. Totalt 239 patienter randomiserades, varav 237 behandlades med studieläkemedlet (146 män och 91 kvinnor), av dessa behandlades 119 patienter (115 med diagnosen ALL) med Oncaspar 2 500 E/m². Behandlingen gavs under induktion (dag 7), och därefter varannan vecka i totalt 30 veckor efter induktionsbehandling. Randomiseringen av patienterna stratifierades baserat på riskgrupp (normal/hög/mycket hög risk), inkluderande både B- och T-cells-ALL. Andelen patienter i Oncaspar-gruppen som kunde utvärderas med låg MRD efter induktion (<0,001 detekterbar sjukdom) dag 32 var 87,9 % (80/91). EFS efter ett år var 98,0 [95 % KI 92,3, 99,5]; OS efter ett år var 100 [95 % KI 100, 100] i den här studien.

ALL-patienter som var överkänsliga mot nativ *E. coli* L-asparaginas

Sex öppna studier utvärderade Oncaspar vid återfall/refraktära hematologiska sjukdomar. I dessa studier exponerades sammanlagt 94 patienter med ALL-diagnos och en historik med tidigare klinisk allergisk reaktion mot nativ *E. coli* L-asparaginas för Oncaspar. En patient fick Oncaspar i doser om 250 och 500 enheter/m² BSA intravenöst. Övriga patienter behandlades med 2 000 eller 2 500 E/m² BSA administrerat intramuskulärt eller intravenöst. Patienterna fick Oncaspar som enda medel i kombination med kemoterapi med flera medel. Sammantaget från de fem studier som analyserades baserat på 65 ALL-patienter som exponerades för Oncaspar med den högsta terapeutiska responsen under hela studien, observerades fullständig remission hos 30 patienter (46 %), partiell remission hos 7 patienter (11 %) och hematologisk förbättring hos 1 patient (2 %). I den andra studien där 29 överkänsliga ALL-patienter exponerades för Oncaspar utvärderades 11 patienter för respons under induktionen. Av dessa uppnådde 3 patienter (27 %) fullständig remission, 1 patient (9 %) hade partiell remission, 1 patient (9 %) hade hematologisk förbättring och 2 patienter (18 %) hade terapeutisk effektivitet. Terapeutisk effektivitet definierades som en klinisk förbättring som inte uppfyllde kriterierna för övriga gynnsamma resultat. Under underhållsfasen utvärderades 19 patienter, varav 17 patienter (89 %) uppnådde fullständig remission och 1 patient (5 %) uppnådde terapeutisk effektivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos Oncaspar baserades på asparaginasaktivitet som mättes med en enzymatisk analys efter intramuskulär administrering (CCG-1962) och intravenös administrering (AALL07P4, DFCI 11-001).

I studien CCG-1962 nådde den genomsnittliga asparaginasaktiviteten toppvärdet 1 E/ml på dag 5 efter injektionen. Den genomsnittliga halveringstiden efter absorption från injektionsstället var 1,7 dagar och halveringstiden för eliminering var 5,5 dagar. Distributionsvolymen vid steady-state och clearance beräknades till 1,86 l/m² respektive 0,169 l/m² per dag.

I studien AALL07P4 beräknades PK-parametrarna efter en enkel intravenös dos på 2 500 E/m² under induktion av icke-sektionell PK-analys från sekventiella plasmaprov och redovisas i tabell 3 (se avsnitt 5.1). C_{max} och AUC för Oncaspar trendade lägre hos män, patienter med högre BMI och hos patienter i ålder >10 år. Under induktion, efter en enkel intravenös dos med Oncaspar 2 500 E/m², upprätthölls asparaginasaktiviteten ≥0,1 E/ml i upp till 18 dagar efter dos hos 95,3 % av patienterna.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar efter en enkel intravenös dos med Oncaspar 2 500 E/m² BSA under induktion (N=47; studie AALL07P4)

PK-parametrar	Aritmetiskt medelvärde (SD)
C _{max} (mE/ml)*	1 638 (459,1)
T _{max} (timme)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mE·dag/ml)*	14 810 (3 555)
AUC _{0-∞} (mE·dag/ml) [‡]	16 570 (4 810)
t _{1/2} (dag) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/dag) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* N=47 patienter som kan utvärderas.

[†] Median (10:e, 90:e percentilen).

[‡] N= 46 patienter som kan utvärderas.

I studien DFCI 11-001 utvärderades asparaginasaktiviteten efter en enkel intravenös dos Oncaspar 2 500 E/m² BSA under induktion, och varannan vecka under postinduktion (se avsnitt 5.1). Under induktion upprätthölls plasmaasparaginasaktiviteten $\geq 0,1$ E/ml hos 93,5 % av patienterna 18 dagar efter administrering. Under postinduktionsfasen upprätthölls nadir (dal) asparaginasaktiviteten över 0,4 E/ml hos 100 % av patienterna från vecka 7 upp till vecka 25. Dessa resultat indikerar att när Oncaspar 2 500 E/m² BSA administreras som enkel och upprepad dos varannan vecka upprätthålls kliniskt relevant asparaginasaktivitet över hela doseringsintervallet (d.v.s. två veckor).

Patienter med nydiagnostiserad ALL fick en intramuskulär injektion av Oncaspar (2 500 E/m² BSA) eller nativ asparaginas från *E. coli* (25 000 E/m² BSA) eller från *Erwinia* (25 000 E/m² BSA). Halveringstiden för eliminering från plasma för Oncaspar var statistiskt signifikant längre (5,7 dagar) än halveringstiderna för eliminering från plasma för nativ asparaginas från *E. coli* (1,3 dagar) och *Erwinia* (0,65 dagar). Omedelbar celldöd för leukemiska celler *in vivo*, uppmätt genom rodaminfluorescens, var densamma för alla tre L-asparaginasberedningarna.

ALL-patienter med flera återfall behandlades antingen med Oncaspar eller med nativ asparaginas från *E. coli* som en del av en induktionsbehandling. Oncaspar gavs intramuskulärt med en dos om 2 500 E/m² BSA dag 1 och 15 av induktionen. Genomsnittlig halveringstid i plasma för Oncaspar var 8 dagar hos icke överkänsliga patienter (AUC 10,35 E/ml/dag) och 2,7 dagar hos överkänsliga patienter (AUC 3,52 E/ml/dag).

Specifika populationer

De kontrollerade studierna var inte framtagna för att formellt utvärdera farmakokinetiken för Oncaspar i specifika populationer. En farmakokinetisk utvärdering av population för Oncaspar baserad på data från studierna AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) och CCG-1962 (i.m.) identifierade att clearance (linjär och som kan mättas) ökade ungefär proportionellt till BSA och distributionsvolymen ökade aningen mer proportionellt till BSA. Inga statistiskt signifikanta skillnader i PK-egenskaper mellan män och kvinnor identifierades i den här analysen.

Huruvida nedsatt funktion i njurar och lever påverkar PK för Oncaspar har inte utvärderats. Eftersom pegaspargas är ett protein med hög molekylvikt utsöndras det inte renalt, och ingen förändring i farmakokinetiken för Oncaspar hos patienter med nedsatt njurfunktion förutses.

Eftersom de proteolytiska enzymer som ansvarar för metabolism av Oncaspar är allmänt förekommande i vävnader är leverns exakta roll okänd: dock förväntas eventuell minskning av leverfunktionen inte medföra kliniskt relevanta problem vid användning av Oncaspar.

Det finns inga tillgängliga data för äldre patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk farmakokinetisk/farmakodynamisk jämförbarhet mellan två läkemedelsformuleringar av Oncaspar, injektions-/infusionsvätska, lösning och pulver för lösning, påvisades hos hundar efter engångsdoser och upprepade doser (500 E/kg) vid intravenös administrering. Nedan nämnda studier utfördes med formuleringen injektions-/infusionsvätska, lösning.

Akut toxicitet

Endast mycket höga doser av pegaspargas som getts till möss intraperitonealt som en engångsdos (25 000–100 000 E/kg kroppsvikt) orsakade dödsfall hos 14 % av alla behandlade möss. En mild hepatotoxicitet observerades med samma doser. Biverkningarna var minskad kroppsvikt, piloerektion och minskad aktivitet. Minskad mjältvikt kan vara ett tecken på potentiella immunsuppressiva effekter av behandlingen.

Pegaspargas tolereras väl av både råttor och hundar vid intravenös administrering i engångsdoser på upp till 500 E/kg kroppsvikt.

Upprepad dostoxicitet

En 4-veckorsstudie på råttor behandlade med en dos av pegaspargas på 400 E/kg/dag intraperitonealt resulterade i minskat födointag och kroppsvikt jämfört med kontrollgruppen.

En 3-månadersstudie på möss med pegaspargas med doser på upp till 500 E/kg intraperitonealt eller intramuskulärt ledde till smärre hepatocellulära förändringar endast vid den högsta intraperitoneala dosen.

En tillfällig hämning av kroppsviktsökning och en tillfällig minskning av totalantalet leukocyter observerades i hundar som behandlades med 1 200 E/kg pegaspargas per vecka i två veckor. Förhöjd glutaminsyrepyruvattransaminasaktivitet i serum inträffade också hos en av fyra hundar.

Immunogenicitet

Ingen immunogen respons detekterades i en 12-veckorsstudie på möss, vid vilken pegaspargas administrerades veckovis med dosen 10,5 E/mus intramuskulärt eller intraperitonealt.

Reproduktionstoxicitet

Inga studier av reproduktionstoxicitet har utförts med pegaspargas.

Embryotoxicitetsstudier med L-asparaginas har visat belägg för teratogen potential hos råttor som behandlats från dräktighetens dag 6 till 15 med en nivå för Ingen observerad effekt (No Observed Effect Level, NOEL) för teratogena effekter på 300 E/kg intravenöst. Hos kaniner gav doser på 50 eller 100 E/kg intravenöst dag 8 och 9 under dräktigheten livsdugliga foster med medfödda missbildningar: ingen NOEL har fastställts. Multipla missbildningar och embryoletala effekter observerades vid doser inom det terapeutiska intervallet. Inga undersökningar av effekten på fertilitet och peri- och postnatal utveckling har genomförts.

Karcinogenicitet, mutagenicitet, fertilitet

Inga långsiktiga undersökningar av karcinogenicitet eller studier av effekten på fertiliteten hos djur har genomförts med pegaspargas.

Pegaspargas var inte mutagent i Ames-testet med användning av *Salmonella typhimurium*-stammar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumfosfatheptahydrat

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Natriumklorid
Sukros
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Hydrokloridsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Beredd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats i 24 timmar under 25 °C. Om beredningsmetoden inte förhindrar risken för mikrobiell kontaminering, ska produkten användas omedelbart ur en mikrobiologisk synvinkel. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden för användning användarens ansvar.

Spädd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet har påvisats i 48 timmar vid 2 °C–8 °C. Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden för användning användarens ansvar och ska normalt sett inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte beredning/spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-injektionsflaska av flintglas med propp av klorobutylelastomer, förseglad med ett avsnäppbart lock av 20 mm aluminium, innehållande 3 750 E pegaspargas.

Förpackningsstorlek 1.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan orsaka irritation vid kontakt. Pulvret måste därför hanteras och administreras med särskild försiktighet. Inandning av ångan och kontakt med hud och slemhinna, särskilt ögonen, måste undvikas. Om läkemedlet kommer i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor, skölj omedelbart med stora mängder vatten i minst 15 minuter.

Oncaspar ska administreras intravenöst eller intramuskulärt efter beredning av produkten. Pulvret måste beredas med 5,2 ml vatten för injektionsvätskor före administrering (se avsnitt 4.2).

Instruktioner för hantering:

1. Personalen ska utbildas i hantering och överföring av läkemedlet (personal som är gravida ska uteslutas från arbete med detta läkemedel).
2. Aseptisk teknik måste användas.
3. Procedurer för korrekt hantering av antineoplastiska medel ska beaktas.
4. Användning av engångshandskar och skyddskläder rekommenderas vid hantering av Oncaspar.

5. Alla föremål som använts för administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i påsar för högriskavfall för förbränning vid hög temperatur.

Beredning

1. 5,2 ml vatten för injektionsvätskor injiceras i injektionsflaskan med hjälp av en spruta och en nål på 21 G.
2. Flaskan ska snurras försiktigt tills pulvret lösts upp.
3. Efter beredningen ska lösningen vara klar, färglös och fri från synliga främmande partiklar. Använd inte den beredda lösningen om den är grumlig eller om utfällningar har bildats. Får ej skakas.
4. Lösningen ska användas inom 24 timmar efter beredning, vid förvaring under 25 °C.

Administrering

1. Parenterala läkemedel ska kontrolleras avseende partiklar före administrering. Endast en klar, färglös lösning som är fri från synliga främmande partiklar får användas.
2. Läkemedlet ska administreras intravenöst eller intramuskulärt. Lösningen ska administreras långsamt.
För intramuskulär injektion får volymen inte överskrida 2 ml på barn och ungdomar och 3 ml på vuxna.
För intravenös administrering ska den beredda lösningen spädas i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.
Den spädda lösningen kan ges under 1 till 2 timmar tillsammans med en infusion som redan pågår med antingen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning. Infundera inte andra läkemedel via samma intravenösa slang under administrering av Oncaspar (se avsnitt 4.2).
Efter spädning bör lösningen användas omedelbart. Om omedelbar användning inte är möjlig kan den spädda lösningen förvaras vid 2 °C–8 °C i upp till 48 timmar (se avsnitt 6.3).

Destruktion

Oncaspar är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1070/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 20 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): För att ytterligare definiera effektiviteten och säkerheten för Oncaspar till patienter med nydiagnostiserad akut lymfatisk leukemi ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultaten av studie CAALL-F01, en prospektiv multicenterkohortstudie som utvärderar Oncaspar vid användning som första linjens behandling av barn och ungdomar med ALL tillsammans med multimedels kemoterapi.	22 september 2027
Den kliniska studierapporten ska skickas in senast:	

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Oncaspar 750 E/ml pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Pegaspargas

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 3 750 E pegaspargas.
Efter beredning innehåller 1 ml lösning 750 E pegaspargas (750 E/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Disodiumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid, sackaros, och natriumhydroxid och saltsyra (för pH-justering).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
1 flaska med 3 750 E pegaspargas.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenöst eller intramuskulärt bruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Efter beredning bör lösningen användas omedelbart.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Varning: särskilda instruktioner avseende hantering (se bipacksedeln)

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1070/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oncaspar 750 E/ml pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
pegaspargas
För intravenöst eller intramuskulärt bruk.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3 750 E

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Oncaspar 750 E/ml pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning pegaspargas

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Oncaspar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Oncaspar
3. Hur du får Oncaspar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Oncaspar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Oncaspar är och vad det används för

Oncaspar innehåller pegaspargas som är ett enzym (asparaginas) som bryter ned asparagin, en viktig byggsten hos proteiner som är nödvändig för cellernas överlevnad. Normala celler kan tillverka sitt eget asparagin medan vissa cancerceller inte kan det. Oncaspar sänker asparaginnivåerna i blodcancerceller och förhindrar att cancercellerna växer.

Oncaspar används för att behandla akut lymfatisk leukemi (ALL) hos barn från födseln till 18 år och hos vuxna. ALL är en sorts cancer i de vita blodkropparna, vid vilken vissa omogna vita blodkroppar (som kallas för lymfoblaster) börjar växa utan kontroll och därmed förhindrar produktion av fungerande blodkroppar. Oncaspar används tillsammans med andra läkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du ges Oncaspar

Använd inte Oncaspar

- om du är allergisk mot pegaspargas eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har svår leversjukdom.
- om du någonsin har haft pankreatit.
- om du någonsin har haft en kraftig blödning efter behandling med asparaginas.
- om du någonsin har fått blodproppar efter behandling med asparaginas.

Tala om för läkaren om något av detta gäller dig. Om du är förälder till ett barn som behandlas med Oncaspar ska du tala om för läkaren om något av detta gäller ditt barn.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges Oncaspar. Detta läkemedel kanske inte är lämpligt för dig

- om du har haft allvarliga allergiska reaktioner mot andra former av asparaginas, t.ex. klåda, rodnad eller svullnad i luftvägarna, eftersom allvarliga allergiska reaktioner mot Oncaspar kan inträffa.
- om du lider av någon blödningssjukdom eller har haft allvarliga blodproppar.
- om du får feber. Detta läkemedel kan göra dig mer känslig för infektioner.
- om du har haft dålig leverfunktion eller använder andra läkemedel som kan skada levern.

- om Oncaspar används i kombination med andra cancerbehandlingar. Leverskador (allvarliga, livshotande och potentiellt dödliga fall av venös ocklusiv leversjukdom) kan uppkomma med Oncaspar.
- om Oncaspar används i kombinationsbehandling kan det leda till skada på det centrala nervsystemet.
- om du lider av buksmärtor. Inflammation av bukspottskörteln, som i vissa fall orsakat dödsfall, kan inträffa vid behandling med Oncaspar.

Detta läkemedel kan påverka koagulationsfaktorerna och öka risken för blödning och/eller blodproppsbildning.

En biverkning som kallas osteonekros (benskada) har rapporterats efter marknadsintroduktion hos barn och ungdomar som fått Oncaspar (högre förekomst hos flickor) vid samtidig användning av glukokortikoider (t.ex. dexametason).

Om du är förälder till ett barn som behandlas med Oncaspar, tala om för läkaren om något av ovannämnda förhållanden gäller för ditt barn.

Under behandling med Oncaspar

Under administrering av Oncaspar kommer du att övervakas noga under en timme efter att behandlingen börjat för eventuella tecken på allvarliga allergiska reaktioner. Medicinsk utrustning för att behandla allergiska reaktioner kommer att finnas tillgänglig i närheten.

Övriga övervakningstester

Tester av sockernivåerna i blodet och urinen, leverns och bukspottskörteln's funktion samt andra tester kommer att utföras regelbundet för att övervaka din hälsa under och efter behandlingen eftersom detta läkemedel kan påverka ditt blod och andra organ.

Andra läkemedel och Oncaspar

Tala om för läkare om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta är viktigt eftersom Oncaspar kan öka biverkningarna från andra läkemedel genom dess effekt på levern. Levern spelar en viktig roll i att få ut läkemedel ur kroppen. Det är dessutom särskilt viktigt att tala om för läkare om du också använder något av följande läkemedel:

- vaccination med levande vacciner inom tre månader efter att du slutfört din leukemibehandling. Detta ökar risken för allvarliga infektioner.
- vinkristin, ett annat cancerläkemedel. Om det används samtidigt som Oncaspar finns det en ökad risk för biverkningar eller allergiska reaktioner.
- läkemedel som försämrar blodets förmåga att koagulera, såsom antikoagulantia (t.ex. coumarin/warfarin och heparin), dipyridamol, acetylsalicylsyra och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. ibuprofen eller naproxen). Om det används samtidigt som Oncaspar finns det en större risk för blödningsproblem.
- läkemedel som kräver celldelning för att ha effekt, t.ex. metotrexat som (ett läkemedel som används för behandling av cancer samt artrit) kan få minskad effekt.
- prednison, ett steroidläkemedel. Om det används samtidigt som Oncaspar ökar effekterna på blodets koagulationsförmåga.
- glukokortikoider när de används samtidigt som en del av en rekommenderad leukemibehandling. Oncaspar kan öka risken för steroidframkallad osteonekros (benskada) hos barn och ungdomar, med en högre förekomst hos flickor. Om du får nya bensmärtor (dvs. smärta i höft, knä eller rygg) ska du därför informera läkare så snart som möjligt.
- cytarabin, ett läkemedel som kan användas vid cancerbehandling och som kan störa effekterna av Oncaspar.

Oncaspar kan också orsaka förändringar av leverfunktionen, vilket kan påverka hur andra läkemedel fungerar.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Du ska inte använda Oncaspar om du är gravid, eftersom dess effekter under graviditet inte har studerats. Läkaren kommer att bestämma om din sjukdom kräver behandling. Kvinnor som kan bli gravida måste använda tillförlitliga preventivmedel under behandlingen och i minst 6 månader efter att behandlingen med Oncaspar har avslutats. Orala preventivmedel är inte ett effektivt preventivmedel under behandling med Oncaspar. Rådfråga läkaren om vilket preventivmedel som är bäst för dig att använda. Män måste också använda effektivt preventivmedel medan de eller deras partners behandlas med Oncaspar.

Det är okänt om pegaspargas utsöndras i bröstmjolk. Som försiktighetsåtgärd ska amningen avbrytas under behandling med Oncaspar och inte återupptas förrän efter att behandling med Oncaspar har avslutats.

Körförmåga och användning av maskiner

Undvik att köra eller använda maskiner när du tar detta läkemedel, eftersom det kan göra dig dåsig, trött eller förvirrad.

Oncaspar innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du får Oncaspar

Innan du får Oncaspar kan du få en kombination av läkemedel som minskar risken för allergiska reaktioner. Din läkare kommer att avgöra om sådan premedicinering är nödvändig.

Behandlingen med Oncaspar har ordinerats av en läkare med erfarenhet av läkemedel som används för att behandla cancer. Läkaren kommer att avgöra vilken dos av läkemedlet som behövs och hur ofta, baserat på din ålder och kroppsytta som beräknas av din längd och vikt.

Detta läkemedel ges som en lösning genom injektion i en muskel, eller i en ven om detta är mer lämpligt.

Om du har fått för stor mängd av Oncaspar

Eftersom läkare kommer att administrera läkemedlet är det mycket osannolikt att du kommer att få mer än du behöver.

I den osannolika händelsen av en oavsiktlig överdos kommer du att övervakas noga av medicinsk personal och få lämplig behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala **omedelbart** om för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 patienter)

- Inflammation eller andra störningar i bukspottskörteln (pankreatit) som orsakar kraftig buksmärta som kan sprida sig mot ryggen, kräkningar, ökade blodsockernivåer

- Allvarliga allergiska reaktioner med symptom som hudutslag, klåda, svullnad, nässelutslag, andnöd, snabb hjärtrytm och blodtrycksfall
- Blodproppar
- Feber med lågt antal vita blodkroppar

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 patienter)

- Kraftig blödning eller blåmärken
- Kraftiga skakningar (krampanfall) och medvetslöshet
- Svår infektion med mycket hög feber
- Problem med levern (t.ex. färgförändringar på hud eller urin eller avföring och laboratorieresultat som påvisar förhöjda nivåer av leverenzymmer eller bilirubin)

Sällsynta (kan drabba upp till 1 av 1 000 patienter)

- Leversvikt
- Gulsot
- Blockerat gallflöde från levern (kolestas)
- Nedbrytning av leverceller (levercellsnekros)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Allvarlig hudreaktion som kallas toxisk epidermal nekrolys.
- Förlorad njurfunktion (t.ex. förändring i urinproduktion, svullna fötter och vrister).
- Stroke
- Svår allergisk reaktion som kan orsaka medvetslöshet och vara livshotande (anafylaktisk chock)
- Benskada (osteonekros)
- En allvarlig sorts leverskada (venös ocklusiv leversjukdom). Symtomen kan bland annat vara hastig viktökning, ansamling av vätska i bukhålan (ascites) vilket medför onormal svullnad i buken, samt leverförstoring (hepatomegali).

Övriga biverkningar

Tala om för läkaren om du får något av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Förändrad funktion i bukspottskörteln
- Viktminskning
- Smärta i benen (kan vara symptom på trombos), bröstsmärta eller andnöd (kan vara symptom på blodpropp i lungorna, kallas lungemboli)
- Nedsatt aptit, allmän svaghet, kräkning, diarré, illamående
- Förhöjda blodsockernivåer
- Minskat antal vita blodkroppar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Minskat antal röda blodkroppar
- Ansamling av vätska i bukhålan (ascites)
- Feber och influensaliknande symptom
- Munsår
- Smärta i rygg, leder eller buk
- Höga nivåer av fett och kolesterol i blodet, låga nivåer av kalium i blodet

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS), ett syndrom som kännetecknas av huvudvärk, förvirring, krampanfall och synförlust som går över efter ett tag

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Minskat antal blodplättar
- Feber
- Cystor i bukspottskörteln, svullnad av spottkörtlarna,

- Höga nivåer av urea i blodet, antikroppar mot Oncaspar, höga nivåer av ammoniak i blodet, minskade blodsockernivåer
- Sömnighet, förvirring, lindriga ryckningar i fingrarna

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar som du tror kan vara relaterade till din kemoterapi, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Oncaspar ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Efter att läkemedlet har beretts och späts ska lösningen användas omedelbart. Om omedelbar användning inte är möjlig kan den spädda lösningen förvaras vid 2 °C–8 °C i upp till 48 timmar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att den beredda lösningen är grumlig eller har synliga partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är pegaspargas. Varje injektionsflaska innehåller 3 750 enheter pegaspargas.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 750 enheter pegaspargas (750 E/ml).

Övriga innehållsämnen är: dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid, sukros, natriumhydroxid (för pH-justering), hydrokloridsyra (för pH-justering) (se avsnitt 2 "Oncaspar innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Oncaspar är ett vitt till benvitt pulver. Efter beredning är lösningen klar, färglös och fri från synliga främmande partiklar.

Varje förpackning innehåller 1 glasflaska med 3 750 enheter pegaspargas.

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tillverkare

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det rekommenderas starkt att läkemedlets namn och tillverkningsnummer antecknas varje gång Oncaspar administreras till en patient för att kunna upprätthålla en koppling mellan patienten och läkemedlets tillverkningsnummer.

Med tanke på hur oförutsägbara biverkningarna är får Oncaspar endast administreras av sjukvårdspersonal med erfarenhet av användningen av kemoterapeutiska läkemedel mot cancer.

I synnerhet hos patienter med känd överkänslighet mot andra former av L-asparaginas kan överkänslighetsreaktioner mot Oncaspar inträffa under behandlingen, t.ex. anafylaxi. En rutinmässig försiktighetsåtgärd är att övervaka patienterna i en timme med återupplivningsutrustning och annat material som krävs för behandling av anafylaxi till hands (epinefrin, syrgas, intravenösa steroider mm.).

Patienten ska informeras om möjliga överkänslighetsreaktioner mot Oncaspar, inklusive omedelbar anafylaxi. Patienter som får Oncaspar löper ökad risk för blödning och trombotiska sjukdomar. Det bör förklaras för patienten att Oncaspar inte ska användas samtidigt med andra läkemedel som är förknippade med ökad blödningsrisk (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Oncaspar").

Detta läkemedel kan orsaka irritation vid kontakt. Pulvret måste därför hanteras och administreras med särskild försiktighet. Inandning av ångan och kontakt med hud och slemhinna, särskilt ögonen, måste undvikas. Om produkten kommer i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor, skölj omedelbart med stora mängder vatten i minst 15 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Instruktioner om hur Oncaspar ska beredas, förvaras och kasseras

Instruktioner för hantering:

1. Personalen ska utbildas i hantering och överföring av läkemedlet (personal som är gravida ska uteslutas från arbete med detta läkemedel).
2. Aseptisk teknik måste användas.

3. Procedurer för korrekt hantering av antineoplastiska medel ska beaktas.
4. Användning av engångshandskar och skyddskläder rekommenderas vid hantering av Oncaspar.
5. Alla föremål som använts för administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i påsar för högriskavfall för förbränning vid hög temperatur.

Beredning

1. 5,2 ml vatten för injektionsvätskor injiceras i injektionsflaskan med hjälp av en spruta och en nål på 21 G.
2. Flaskan ska snurras försiktigt tills pulvret lösts upp.
3. Efter beredningen ska lösningen vara klar, färglös och fri från synliga främmande partiklar. Använd inte den beredda lösningen om den är grumlig eller om utfällningar har bildats. Får ej skakas.
4. Lösningen ska användas inom 24 timmar efter beredning, vid förvaring under 25 °C.

Administrering

1. Parenterala läkemedel ska kontrolleras avseende partiklar före administrering. Endast en klar, färglös lösning som är fri från synliga främmande partiklar får användas.
2. Läkemedlet ska administreras intravenöst eller intramuskulärt. Lösningen ska administreras långsamt. För intramuskulär injektion får volymen inte överskrida 2 ml på barn och ungdomar och 3 ml på vuxna.
För intravenös administrering ska den beredda lösningen spädas i 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.
Den spädda lösningen kan ges under 1 till 2 timmar tillsammans med en infusion som redan pågår med antingen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning. Infundera inte andra läkemedel via samma intravenösa slang under administrering av Oncaspar.
Efter spädning bör lösningen användas omedelbart. Om omedelbar användning inte är möjlig kan den spädda lösningen förvaras vid 2 °C–8 °C i upp till 48 timmar.

Destruktion

Oncaspar är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
Ytterligare information finns i produktresumén.