

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oncaspar 750 E/ml oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oplossing bevat 750 eenheden (E)** pegaspargase*.
Een injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 3.750 eenheden.

* 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

Oplossing voor injectie/infusie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Oncaspar is geïndiceerd als onderdeel van antineoplastische combinatietherapie voor acute lymfatische leukemie (ALL) bij pediatrische 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 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.

Dosering

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

Pediatrische patiënten en volwassenen ≤ 21 jaar

De aanbevolen dosering bij patiënten die een lichaamsoppervlak $\geq 0,6 \text{ m}^2$ 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/m².

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 injectie, hetzij via intraveneuze 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.

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 (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

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

Antistoffen tegen asparaginase kunnen 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.

Tijdens de behandeling kunnen zich overgevoeligheidsreacties op pegaspargase voordoen, waaronder levensbedreigende anafylaxie. Als routinevoorzorgsmaatregel dient de patiënt na de toediening gedurende een uur te worden bewaakt, waarbij reanimatieapparatuur en andere middelen die nodig zijn voor de behandeling van anafylaxie gereed worden gehouden (epinefrine, zuurstof, intraveneuze steroïden, enz.). Bij patiënten met ernstige allergische reacties 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, corticosteroiden en vasopressoren geïndiceerd zijn als tegenmaatregel.

Er kunnen zich ernstige trombotische voorvallen, waaronder trombose van de sinus sagittalis, voordoen bij patiënten die pegaspargase krijgen. 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) en hypofibrinogenemie 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 stollingsremmende effecten zoals acetylsalicylzuur en niet-steroïde ontstekingsremmers tegelijkertijd worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Regelmatige controle van het stollingsprofiel is noodzakelijk. Fibrinogeen kan worden gezien als parameter van het pro- en antistollingsstelsel. Wanneer zich een duidelijke afname van de hoeveelheid fibrinogeen of antitrombine III (ATIII)-deficiëntie voordoet, dient gerichte substitutie te worden overwogen (bijvoorbeeld vers ingevroren plasma).

Pegaspargase kan een immunosuppressieve werking hebben. Het is derhalve mogelijk dat het gebruik van dit geneesmiddel infecties in de hand werkt bij patiënten.

Combinatietherapie met Oncaspar kan leiden tot ernstige hepatische toxiciteit en toxiciteit van het centraal zenuwstelsel.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Oncaspar wordt gegeven in combinatie met andere hepatotoxische middelen, met name indien er sprake is van een bestaande leverstoornis. In dat geval dient de patiënt op leverstoornissen te worden gecontroleerd.

Indien zich symptomen voordoen van hyperammoniëmie (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, lethargie, irritatie) dienen de ammoniakconcentraties nauwlettend te worden gecontroleerd.

Er bestaat een mogelijk verhoogde kans op hepatotoxiciteit bij de combinatie van L-asparaginase met tyrosinekinaseremmers als behandeling voor Ph+ ALL. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer wordt besloten om Oncaspar bij deze groep patiënten te gebruiken.

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.

Er hebben zich pancreatitisbijwerkingen voorgedaan. Patiënten dienen te worden ingelicht over het karakteristieke symptoom van pancreatitis dat zonder behandeling fataal kan worden: persisterende buikpijn die ernstig kan zijn en naar de rug kan uitstralen. Wanneer pancreatitis vermoed wordt, dient het gebruik van Oncaspar te worden gestaakt; indien pancreatitis wordt bevestigd, mag Oncaspar niet meer worden gebruikt. Derhalve dienen na het einde van de behandeling met pegaspargase passende onderzoeken te worden gedaan. Aangezien de precieze pathogenese onbekend is, kunnen uitsluitend ondersteunende maatregelen worden geadviseerd.

Er dienen frequent serumamylasebepalingen te worden gedaan om de eerste tekenen van ontsteking van de pancreas te kunnen herkennen, mochten deze zich voordoen.

In afzonderlijke gevallen is hemorragische of necrotiserende pancreatitis met fatale afloop gemeld.

Gedurende de behandeling met Oncaspar dienen de glucoseconcentraties in het bloed en de urine te worden gecontroleerd, aangezien deze kunnen toenemen.

Gedurende de behandeling 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).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dus is in wezen ‘natriumvrij’.

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 invloed hebben. Eerdere toediening van deze middelen kan de werking van Oncaspar synergistisch versterken. Indien de middelen na Oncaspar worden gegeven, kan de werking van pegaspargase antagonistisch worden verzwakt.

Pegaspargase kan de enzymatische metabolisering van andere geneesmiddelen belemmeren, met name in de lever.

Het gebruik van Oncaspar kan tot fluctuatie 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.

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.

Behandeling met vincristine vlak voor of tegelijkertijd met de toediening van Oncaspar kan de toxiciteit van pegaspargase doen toenemen en verhoogt het risico op een anafylactische reactie. 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 combineren 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 verhoogt het risico op ernstige infecties die kunnen worden toegeschreven aan de immunosuppressieve werking van pegaspargase en 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, worden 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 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, doordat het middel het reactievermogen verandert.

Aan patiënten dient te worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen indien zij verwardheid of somnolentie ervaren, of andere bijwerkingen die invloed kunnen hebben op hun rijvaardigheid of hun vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen zijn verzameld door de bijwerkingen uit klinische onderzoeksgegevens te combineren met de postmarketingervaring met Oncaspar bij ALLE patiënten. Bij het uitvoeren van de veiligheidsanalyses is rekening gehouden met de geneesmiddelenbijwerkingen in klinisch onderzoek 1 [CCG-1962] en onderzoek 2 [AALL07P4] (zie rubriek 5.1).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen en hun frequenties worden in tabel 1 gemeld. De frequentie van de bijwerkingen is 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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: febriële neutropenie, anemie, coagulopathie Niet bekend: beenmergfalen
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak: hyperglykemie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak: pancreatitis, diarree, buikpijn, nausea Vaak: braken, stomatitis Zelden: necrotiserende pancreatitis, hemorrhagische pancreatitis Niet bekend: pancreaspseudocyste, parotitis*

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend: pyrexie
Lever- en galaandoeningen	Vaak: hepatotoxiciteit, leververvetting Zelden: levernecrose, geelzucht, cholestase, leverfalen
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak: overgevoeligheid, urticaria, anafylactische reactie Niet bekend: toxische epidermale necrolyse*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: infecties, sepsis
Onderzoeken	Zeer vaak: verlaagd gewicht Vaak: verhoogd amylase, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd bloedbilirubine, verlaagd bloedalbumine, verlaagde neutrofielentelling, verlaagde plaatjestelling, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, protrombinetijd verlengd, hypofibrinogenemie Niet bekend: verhoogd bloedureum, antistoffen tegen pegaspargase
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak: verminderde eetlust Vaak: hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie Niet bekend: diabetische ketoacidose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak: pijn in extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend: acuut nierfalen*
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: insult, perifere motorische neuropathie, syncope Zelden: reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom Niet bekend: somnolentie, tremor*
Psychische stoornissen	Niet bekend: verwarde toestand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: hypoxie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: huiduitslag
Bloedvataandoeningen	Vaak: trombose** Niet bekend: cerebrovasculair accident

* bijwerkingen waargenomen bij andere asparaginases in de klasse

** legenda: CZS-trombose

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 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 reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS) voordoen.

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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 in 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 hyperosmolaire 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.

Lever- en galaandoeningen

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

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.

Het soort bijwerkingen dat Oncaspar veroorzaakt, is vergelijkbaar met dat van 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 hebben zich bij het gebruik van Oncaspar enkele gevallen van overdosering voorgedaan, veroorzaakt door per ongeluk begane toedieningsfouten. 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 bloedserum 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 onttrekking 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 onderzoek 1 werden de farmacodynamische eigenschappen beoordeeld bij 57 pediatrische patiënten bij wie recentelijk ALL met standaardrisico was vastgesteld en die drie intramusculaire doses Oncaspar (2.500 eenheden/m²) kregen, tijdens respectievelijk de inductie en twee uitgestelde intensiveringsbehandelfases. De farmacodynamische werking werd beoordeeld door middel van opeenvolgende bepalingen van asparagine in serum (n=57) en cerebrospinaal vocht (CSV) (n=50).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Oncaspar werden geëvalueerd op basis van twee klinische onderzoeken met Oncaspar oplossing voor injectie/infusie in de eerstelijnsbehandeling van ALL: onderzoek 1 bij patiënten met ALL met standaardrisico en onderzoek 2 bij patiënten met ALL met hoog risico.

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)

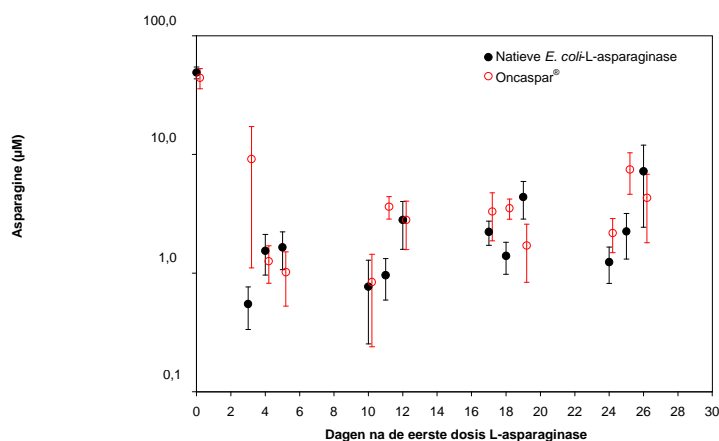
De veiligheid en werkzaamheid van Oncaspar werden geëvalueerd in een open-label, multicenter, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek (onderzoek 1). In dit onderzoek kregen 118 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 9 jaar met niet eerder behandelde ALL met standaardrisico na randomisatie 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 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 native *E. coli*-L-asparaginase toegediend in een dosis van 6.000 eenheden/m² 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 asparaginepletie (omvang en duur) in de arm met Oncaspar en de arm met native *E. coli*-L-asparaginase. De in het protocol gespecificeerde doelstelling was het bereiken van asparaginepletie tot een serumconcentratie van $\leq 1 \mu\text{M}$. Het aandeel van de patiënten met deze mate van depletie was in de twee onderzoekarmen 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 native *E. coli*-L-asparaginase. In afbeelding 1 worden de serumasparagineconcentraties tijdens de inductiefase weergegeven. De patronen van serumasparaginepletie in de twee uitgestelde intensiveringsfases zijn vergelijkbaar met het patroon van serumasparaginepletie in de inductiefase.

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



Opmerking: Oncaspar (2.500 eenheden/m² intramusculair) werd toegediend op dag 3 van de 4 weken durende inductiefase. Native *E. coli*-L-asparaginase (6.000 eenheden/m² 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 native *E. coli*-L-asparaginase.

In tabel 2 worden de gebeurtenisvrije overlevingspercentages (EFS) voor de arm met Oncaspar en de arm met native *E. coli*-L-asparaginase samengevat. De opzet van onderzoek 1 voorzag niet in de evaluatie van verschillen in gebeurtenisvrije overlevingspercentages.

Tabel 2: Gebeurtenisvrij overlevingspercentage na 3, 5 en 7 jaar (onderzoek 1)

	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 1 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 30 jaar met hoog risico B-precursor-ALL (onderzoek 2). Dit was een gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek waarbij Oncaspar werd vergeleken met een ander gepegyleerd asparaginaseproduct in combinatie met chemotherapie met meerdere middelen in de eerstelijnsbehandeling. De criteria voor de witte-bloedceltelling (WBC) waren: a) Leeftijd 1-10 jaar: $WBC \geq 50.000/\mu l$; 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 $2.500 E/m^2$ Oncaspar toegewezen en 111 patiënten kregen na randomisatie een ander gepegyleerd asparaginaseproduct toegewezen. Oncaspar werd intraveneus toegediend in een dosis van 2.500 eenheden/ m^2 tijdens de inductie-, consolidatie-, DI- en tussentijds-onderhoudsfase bij patiënten met hoog risico ALL die geaugmenteerde Berlin-Frankfurt-Münster-therapie kregen. Na 3 jaar waren het percentage EFS en het percentage totale overleving (overall survival, OS) voor de behandelarm met Oncaspar respectievelijk 85,1% [95%-BI 72-92%] en 92,4% [95%-BI 81-97%]. Over het geheel genomen was in de groep die Oncaspar kreeg het percentage overgevoeligheid ongeacht de graad 9,8%, anafylactische reacties 19,6% en pancreatitis 5,9%. Het percentage febrile neutropenie graad 3 of hoger was 37,9%.

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/ m^2 . De overige patiënten werden behandeld met 2.000 of 2.500 E/m^2 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 volledige remissie (27%), bereikte 1 patiënt gedeeltelijke remissie (9%), vertoonde 1 patiënt hematologische verbetering (9%) en ervoeren 2 patiënten therapeutische werkzaamheid (18%). 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 volledige remissie (89%) en ervoer 1 patiënt therapeutische werkzaamheid (5%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische beoordelingen van Oncaspar waren gebaseerd op een enzymatisch onderzoek waarbij de activiteit van asparaginase werd gemeten.

Bij volwassenen met leukemie was de aanvankelijke enzymatische activiteit na intraveneuze toediening van Oncaspar evenredig aan de dosis. De eliminatiehalfwaardetijd uit het plasma lag tussen 1 en 6 dagen en leek niet te worden beïnvloed door de dosis.

Deze was ook afhankelijk van leeftijd, sekse, lichaamsoppervlakte, nier- en leverfunctie, diagnose en ernst van de aandoening. De terminale halfwaardetijd was bij overgevoelige patiënten echter korter dan bij niet-overgevoelige patiënten, en kan verminderd zijn door de vorming van grote hoeveelheden antistoffen tegen pegaspargase.

Het distributievolume bevond zich in het spectrum van het geschatte plasmavolume. Na een intraveneuze infusie van één uur werd het effect van asparaginase gedurende ten minste 15 dagen na de eerste behandeling met Oncaspar gedetecteerd.

Patiënten met recentelijk vastgestelde ALL kregen één intramusculaire injectie met Oncaspar (2.500 E/m² lichaamsoppervlakte) of natieve asparaginase uit *E. coli* (25.000 E/m² lichaamsoppervlakte) of uit *Erwinia* (25.000 E/m² lichaamsoppervlakte). 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 lichaamsoppervlakte 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).

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

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 doseringen 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 eigenschappen van de behandeling.

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

Toxiciteit bij herhaalde doses

Een 4 weken durend onderzoek met een pegaspargasedosering van 400 E/kg/dag intraperitoneaal bij ratten 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 tijdelijk verminderde toename van het lichaamsgewicht en een lichte tijdelijke afname van het totale aantal leukocyten werd gezien bij honden die gedurende 2 weken werden behandeld met 1.200 E pegaspargase/kg per week. Bij een van 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 hebben aanwijzingen opgeleverd 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

Natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat
Dinatriumfosfaatheptahydraat
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

8 maanden.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de verdunde oplossing 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 verdunning 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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in een injectieflacon (type I glas) met stop (rubber) en beschermfolie (aluminium) en een flip-off dop.

Verpakkingsgrootte van 1 verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan bij contact irritatie veroorzaken. Derhalve dient de oplossing 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. Bij contact dient de desbetreffende plek onmiddellijk gedurende ten minste 15 minuten met overvloedig water te worden gespoeld.

Vóór de intraveneuze injectie kan de oplossing worden verdund met een 5% glucoseoplossing of met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie (zie rubriek 4.2).

Niet gebruiken als de oplossing troebel is of als zich neerslag heeft gevormd.

Niet schudden voor gebruik.

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

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

EU/1/15/1070/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016

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>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

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 pediatrische 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 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.

Dosering

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

Pediatrische patiënten en volwassenen ≤ 21 jaar

De aanbevolen dosering bij patiënten die een lichaamsoppervlak $\geq 0,6 \text{ m}^2$ 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/m².

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 injectie, hetzij via intraveneuze 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 (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

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

Antistoffen tegen asparaginase kunnen 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.

Tijdens de behandeling kunnen zich overgevoelighedsreacties op pegaspargase voordoen, waaronder levensbedreigende anafylaxie. Als routinevoorzorgsmaatregel dient de patiënt na de toediening gedurende een uur te worden bewaakt, waarbij reanimatieapparatuur en andere middelen die nodig zijn voor de behandeling van anafylaxie gereed worden gehouden (epinefrine, zuurstof, intraveneuze steroïden, enz.). Bij patiënten met ernstige allergische reacties 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, corticosteroiden en vasopressoren geïndiceerd zijn als tegenmaatregel.

Er kunnen zich ernstige trombotische voorvallen, waaronder trombose van de sinus sagittalis, voordoen bij patiënten die pegaspargase krijgen. 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) en hypofibrinogenemie 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 stollingsremmende effecten zoals acetylsalicylzuur en niet-steroïde ontstekingsremmers tegelijkertijd worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Regelmatige controle van het stollingsprofiel is noodzakelijk. Fibrinogeen kan worden gezien als parameter van het pro- en antistollingsstelsel. Wanneer zich een duidelijke afname van de hoeveelheid fibrinogeen of antitrombine III (ATIII)-deficiëntie voordoet, dient gerichte substitutie te worden overwogen (bijvoorbeeld vers ingevroren plasma).

Pegaspargase kan een immunosuppressieve werking hebben. Het is derhalve mogelijk dat het gebruik van dit geneesmiddel infecties in de hand werkt bij patiënten.

Combinatietherapie met Oncaspar kan leiden tot ernstige hepatische toxiciteit en toxiciteit van het centraal zenuwstelsel.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Oncaspar wordt gegeven in combinatie met andere hepatotoxische middelen, met name indien er sprake is van een bestaande leverstoornis. In dat geval dient de patiënt op leverstoornissen te worden gecontroleerd.

Indien zich symptomen voordoen van hyperammoniëmie (bijvoorbeeld misselijkheid, braken, lethargie, irritatie) dienen de ammoniakconcentraties nauwlettend te worden gecontroleerd.

Er bestaat een mogelijk verhoogde kans op hepatotoxiciteit bij de combinatie van L-asparaginase met tyrosinekinaseremmers als behandeling voor Ph+ ALL. Derhalve is voorzichtigheid geboden wanneer wordt besloten om Oncaspar bij deze groep patiënten te gebruiken.

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.

Er hebben zich pancreatitisbijwerkingen voorgedaan. Patiënten dienen te worden ingelicht over het karakteristieke symptoom van pancreatitis dat zonder behandeling fataal kan worden: persisterende buikpijn die ernstig kan zijn en naar de rug kan uitstralen. Wanneer pancreatitis vermoed wordt, dient het gebruik van Oncaspar te worden gestaakt; indien pancreatitis wordt bevestigd, mag Oncaspar niet meer worden gebruikt. Derhalve dienen na het einde van de behandeling met pegaspargase passende onderzoeken te worden gedaan. Aangezien de precieze pathogenese onbekend is, kunnen uitsluitend ondersteunende maatregelen worden geadviseerd.

Er dienen frequent serumamylasebepalingen te worden gedaan om de eerste tekenen van ontsteking van de pancreas te kunnen herkennen, mochten deze zich voordoen.

In afzonderlijke gevallen is hemorragische of necrotiserende pancreatitis met fatale afloop gemeld. Gedurende de behandeling met Oncaspar dienen de glucoseconcentraties in het bloed en de urine te worden gecontroleerd, aangezien deze kunnen toenemen.

Gedurende de behandeling 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).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dus is in wezen 'natriumvrij'.

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 invloed hebben. Eerdere toediening van deze middelen kan de werking van Oncaspar synergistisch versterken. Indien de middelen na Oncaspar worden gegeven, kan de werking van pegaspargase antagonistisch worden verzwakt.

Pegaspargase kan de enzymatische metabolisering van andere geneesmiddelen belemmeren, met name in de lever.

Het gebruik van Oncaspar kan tot fluctuatie 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.

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.

Behandeling met vincristine vlak voor of tegelijkertijd met de toediening van Oncaspar kan de toxiciteit van pegaspargase doen toenemen en verhoogt het risico op een anafylactische reactie. 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 combineren 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 verhoogt het risico op ernstige infecties die kunnen worden toegeschreven aan de immunosuppressieve werking van pegaspargase en 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 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, doordat het middel het reactievermogen verandert.

Aan patiënten dient te worden geadviseerd om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen indien zij verwardheid of somnolentie ervaren, of andere bijwerkingen die invloed kunnen hebben op hun rijvaardigheid of hun vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De in deze rubriek beschreven bijwerkingen zijn verzameld door de bijwerkingen uit klinische onderzoeksgegevens te combineren met de postmarketingervaring met Oncaspar bij ALLE patiënten. Bij het uitvoeren van de veiligheidsanalyses is rekening gehouden met de bijwerkingen in klinisch onderzoek 1 [CCG-1962] en onderzoek 2 [AALL07P4] (zie rubriek 5.1).

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen en hun frequenties worden in tabel 1 gemeld. De frequenties worden 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
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak: febriële neutropenie, anemie, coagulopathie Niet bekend: beenmergfalen
Endocriene aandoeningen	Zeer vaak: hyperglykemie

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerking
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak: pancreatitis, diarree, buikpijn, nausea Vaak: braken, stomatitis Zelden: necrotiserende pancreatitis, hemorrhagische pancreatitis Niet bekend: pancreaspseudocyste, parotitis*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend: pyrexie
Lever- en galaandoeningen	Vaak: hepatotoxiciteit, leververvetting Zelden: levernecrose, geelzucht, cholestase, leverfalen
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak: overgevoeligheid, urticaria, anafylactische reactie Niet bekend: toxische epidermale necrolyse*
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak: infecties, sepsis
Onderzoeken	Zeer vaak: verlaagd gewicht Vaak: verhoogd amylase, verhoogd alanine-aminotransferase, verhoogd bloedbilirubine, verlaagd bloedalbumine, verlaagde neutrofielentelling, verlaagde plaatjestelling, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, hypofibrinogenemie Niet bekend: verhoogd bloedureum, antistoffen tegen pegaspargase
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak: verminderde eetlust Vaak: hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie Niet bekend: diabetische ketoacidose
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak: pijn in extremiteiten
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend: acuut nierfalen*
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: insult, perifere motorische neuropathie, syncope Zelden: reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom Niet bekend: somnolentie, tremor*
Psychische stoornissen	Niet bekend: verwarde toestand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak: hypoxie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: huiduitslag
Bloedvataandoeningen	Vaak: trombose** Niet bekend: cerebrovasculair accident

* bijwerkingen waargenomen bij andere asparaginases in de klasse

** legenda: CZS-trombose

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 reversibel posterieur leuko-encefalopathie-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 in 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 hyperosmolaire 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.

Lever- en galaandoeningen

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

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.

Het soort bijwerkingen dat Oncaspar veroorzaakt, is vergelijkbaar met dat van 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 hebben zich bij het gebruik van Oncaspar enkele gevallen van overdosering voorgedaan, veroorzaakt door per ongeluk begane toedieningsfouten. 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 bloedserum 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 onttrekking 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 onderzoek 1 werden de farmacodynamische eigenschappen beoordeeld bij 57 pediatrische patiënten bij wie recentelijk ALL met standaardrisico was vastgesteld en die drie intramusculaire doses Oncaspar (2.500 eenheden/m²) kregen, tijdens respectievelijk de inductie en twee uitgestelde intensiveringsbehandelfases. De farmacodynamische werking werd beoordeeld door middel van opeenvolgende bepalingen van asparagine in serum (n=57) en cerebrospinaal vocht (CSV) (n=50).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Oncaspar werden geëvalueerd op basis van twee klinische onderzoeken met Oncaspar oplossing voor injectie/infusie in de eerstelijnsbehandeling van ALL: onderzoek 1 bij patiënten met ALL met standaardrisico en onderzoek 2 bij patiënten met ALL met hoog risico.

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)

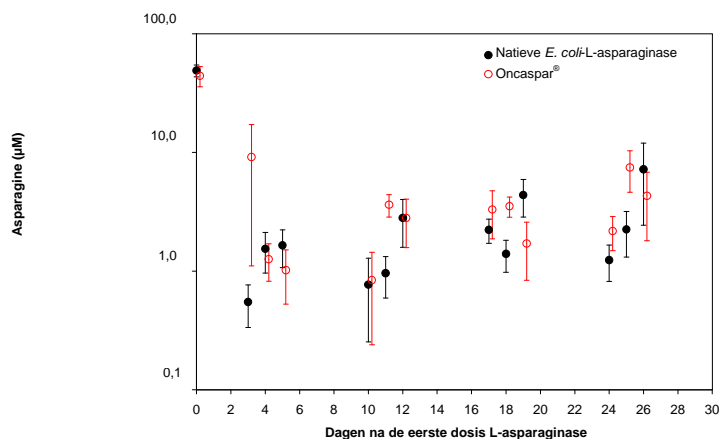
De veiligheid en werkzaamheid van Oncaspar werden geëvalueerd in een open-label, multicenter, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek (onderzoek 1). In dit onderzoek kregen 118 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 9 jaar met niet eerder behandelde ALL met standaardrisico na randomisatie 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 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 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 asparaginepletie (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 asparaginepletie tot een serumconcentratie van $\leq 1 \mu\text{M}$. Het aandeel van de patiënten met deze mate van depletie was in de twee onderzoeksarman 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 serumasparaginepletie in de twee uitgestelde intensiveringsfases zijn vergelijkbaar met het patroon van serumasparaginepletie in de inductiefase.

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



Opmerking: Oncaspar (2.500 eenheden/m² intramusculair) werd toegediend op dag 3 van de 4 weken durende inductiefase. Natieve *E. coli*-L-asparaginase (6.000 eenheden/m² 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 1 voorzag niet in de evaluatie van verschillen in gebeurtenisvrije overlevingspercentages.

Tabel 2: Gebeurtenisvrij overlevingspercentage na 3, 5 en 7 jaar (onderzoek 1)

	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 1 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 30 jaar met hoog risico B-precursor-ALL (onderzoek 2). Dit was een gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek waarbij Oncaspar werd vergeleken met een ander gepegyleerd asparaginaseproduct in combinatie met chemotherapie met meerdere middelen in de eerstelijnsbehandeling. De criteria voor de witte-bloedceltelling (WBC) waren: a) Leeftijd 1-10 jaar: $WBC \geq 50.000/\mu l$; 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 $2.500 E/m^2$ Oncaspar toegewezen en 111 patiënten kregen na randomisatie een ander gepegyleerd asparaginaseproduct toegewezen. Oncaspar werd intraveneus toegediend in een dosis van 2.500 eenheden/ m^2 tijdens de inductie-, consolidatie-, DI- en tussentijds-onderhoudsfase bij patiënten met hoog risico ALL die geaugmenteerde Berlin-Frankfurt-Münster-therapie kregen. Na 3 jaar waren het percentage EFS en het percentage totale overleving (overall survival, OS) voor de behandelarm met Oncaspar respectievelijk 85,1% [95%-BI 72-92%] en 92,4% [95%-BI 81-97%]. Over het geheel genomen was in de groep die Oncaspar kreeg het percentage overgevoeligheid ongeacht de graad 9,8%, anafylactische reacties 19,6% en pancreatitis 5,9%. Het percentage febriele neutropenie graad 3 of hoger was 37,9%.

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

250 en 500 eenheden/ m^2 . De overige patiënten werden behandeld met 2.000 of 2.500 E/m^2 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 volledige remissie (27%), bereikte 1 patiënt gedeeltelijke remissie (9%), vertoonde 1 patiënt hematologische verbetering (9%) en ervoeren 2 patiënten therapeutische werkzaamheid (18%). 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 volledige remissie (89%) en ervoer 1 patiënt therapeutische werkzaamheid (5%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische beoordelingen van Oncaspar waren gebaseerd op een enzymatisch onderzoek waarbij de activiteit van asparaginase werd gemeten.

Bij volwassenen met leukemie was de aanvankelijke enzymatische activiteit na intraveneuze toediening van Oncaspar evenredig aan de dosis. De eliminatiehalfwaardetijd uit het plasma lag tussen 1 en 6 dagen en leek niet te worden beïnvloed door de dosis.

Deze was ook afhankelijk van leeftijd, sekse, lichaamsoppervlakte, nier- en leverfunctie, diagnose en ernst van de aandoening. De terminale halfwaardetijd was bij overgevoelige patiënten echter korter dan bij niet-overgevoelige patiënten, en kan verminderd zijn door de vorming van grote hoeveelheden antistoffen tegen pegaspargase.

Het distributievolume bevond zich in het spectrum van het geschatte plasmavolume. Na een intraveneuze infusie van één uur werd het effect van asparaginase gedurende ten minste 15 dagen na de eerste behandeling met Oncaspar gedetecteerd.

Patiënten met recentelijk vastgestelde ALL kregen één intramusculaire injectie met Oncaspar (2.500 E/m² lichaamsoppervlakte) of natieve asparaginase uit *E. coli* (25.000 E/m² lichaamsoppervlakte) of uit *Erwinia* (25.000 E/m² lichaamsoppervlakte). 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 lichaamsoppervlakte 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).

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 doseringen 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 eigenschappen van de behandeling.

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

Toxiciteit bij herhaalde doses

Een 4 weken durend onderzoek met een pegaspargasedosering van 400 E/kg/dag intraperitoneaal bij ratten 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 tijdelijk verminderde toename van het lichaamsgewicht en een lichte tijdelijke afname van het totale aantal leukocyten werd gezien bij honden die gedurende 2 weken werden behandeld met 1.200 E pegaspargase/kg per week. Bij een van 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 hebben aanwijzingen opgeleverd 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 welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 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 beneden 25°C.

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

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

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

Oncaspar 750 E/ml oplossing voor injectie/infusie

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.
5 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.
Block 2/3 Miesian Plaza,
50-58 Baggot Street Lower,
Dublin 2,
Ierland

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 hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

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
<p>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.</p>	
<p>Het klinisch onderzoeksrapport dient te worden ingediend voor:</p>	<p>december 2025</p>
<p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): Om de werkzaamheid en veiligheid van Oncaspar bij volwassen patiënten met acute lymfatische leukemie nader te bepalen, dient de vergunninghouder de resultaten in te dienen van een multicenter, open-label, eenarmig fase II-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en toxiciteit van behandelingschema's waaronder Oncaspar bij volwassenen (18-60 jaar) met recentelijk vastgestelde Philadelphia-chromosoomnegatieve acute lymfatische leukemie.</p>	
<p>Het klinisch onderzoeksrapport dient te worden ingediend voor:</p>	<p>december 2018</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oncaspar 750 E/ml oplossing voor injectie/infusie
pegaspargase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml bevat 750 E pegaspargase.
Een injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 3750 E.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat, natriumchloride, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
1 injectieflacon van 5 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of intramusculair gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Niet gebruiken als zich neerslag heeft gevormd of als de oplossing troebel is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN 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)

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

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wenen
Oostenrijk

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

EU/1/15/1070/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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 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 pegaspargase.

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 VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk

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 oplossing voor injectie/infusie.
Pegaspargase
Voor intraveneus of intramusculair gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

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 oplossing voor injectie/infusie pegaspargase

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 L-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 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 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 en het centrale zenuwstelsel voordoen.
- U heeft buikpijn. Bij de behandeling met Oncaspar kan de alveesklier (pancreas) ontstoken raken, wat in sommige gevallen tot de dood heeft geleid.

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

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 alveesklier 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 in de nabije toekomst 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.
- 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 de 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 geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosis, dus is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

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 die kan uitstralen naar uw rug, overgeven, verhoogde bloedsuikerwaarden veroorzaken
- ernstige allergische reactie met symptomen als huiduitslag, jeuk, zwelling, galbulten, kortademigheid, snelle hartslag en daling van de bloeddruk

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

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

Overige bijwerkingen

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

Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 personen)

- gewichtsverlies
- verlies van eetlust, algehele zwakte, diarree, misselijkheid

Vaak (maximaal 1 op de 10 personen)

- veranderingen in het functioneren van de alvleesklier, overgeven
- koorts en griepachtige symptomen
- wondjes in de mond
- rug-, gewrichts- of buikpijn

Zelden (maximaal 1 op de 1.000 personen)

- reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS), een syndroom dat wordt gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, insulten en verlies van gezichtsvermogen dat na enige tijd vanzelf verdwijnt

Zeer zelden (maximaal 1 op de 10.000 personen)

- licht trekken van de vingers

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

- cysten in uw alvleesklier, zwelling van de speekselklieren
- slaperigheid, verwardheid

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 is te vinden 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 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 oplossing troebel is of dat zich neerslag heeft gevormd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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. Een ml oplossing bevat 750 eenheden pegaspargase. Een injectieflacon van 5 ml oplossing bevat 3.750 eenheden pegaspargase.

De andere stoffen in dit middel zijn: natriumdihydrogeenfosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat, natriumchloride en water voor injecties (zie rubriek 2: “Oncaspar bevat natrium”).

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

Oncaspar is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie die in een glazen injectieflacon zit. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabrikant

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.
5 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Ierland

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:

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 de oplossing 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.

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

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

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

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

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 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 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 en het centrale zenuwstelsel voordoen.
- U heeft buikpijn. Bij de behandeling met Oncaspar kan de alvleesklier (pancreas) ontstoken raken, wat in sommige gevallen tot de dood heeft geleid.

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

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 in de nabije toekomst 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.
- 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 de 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 geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosis, dus is in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

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 symptomen als huiduitslag, jeuk, zwelling, galbulten, kortademigheid, snelle hartslag en daling van de bloeddruk

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

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

Overige bijwerkingen

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

Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 personen)

- gewichtsverlies
- verlies van eetlust, algemene zwakte, diarree, misselijkheid

Vaak (maximaal 1 op de 10 personen)

- veranderingen in het functioneren van de alvleesklier, overgeven
- koorts en griepachtige symptomen
- wondjes in de mond
- rug-, gewrichts- of buikpijn

Zelden (maximaal 1 op de 1.000 personen)

- reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS), een syndroom dat wordt gekenmerkt door hoofdpijn, verwardheid, insulten en verlies van gezichtsvermogen dat na enige tijd vanzelf verdwijnt

Zeer zelden (maximaal 1 op de 10.000 personen)

- licht trekken van de vingers

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

- cysten in uw alvleesklier, zwelling van de speekselklieren
- slaperigheid, verwardheid

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 is te vinden 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 beneden 25°C.

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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wenen
Oostenrijk
Tel.: +44(0)1256 894 959
E-mail: medinfoEMEA@shire.com

Fabrikant

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.
Block 2/3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2,
Ierland

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:

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 gespouled.

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.