

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spectrila 10.000 E poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder bevat 10.000 eenheden asparaginase*.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 2.500 eenheden asparaginase.

Eén eenheid (E) wordt gedefinieerd als de hoeveelheid enzym die nodig is om één μmol ammoniak per minuut vrij te geven bij een pH van 7,3 en bij 37°C.

*Vervaardigd met recombinant-DNA-technologie in cellen van *Escherichia coli*.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Spectrila moet worden voorgeschreven en toegediend door artsen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaren zijn in het gebruik van antineoplastische producten. Het mag alleen worden gegeven in een ziekenhuisomgeving waar geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar is.

Dosering

Doorgaans wordt Spectrila gebruikt als onderdeel van protocollen voor combinatiechemotherapie met andere antineoplastische middelen (zie ook rubriek 4.5).

Volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar

De aanbevolen intraveneuze dosering asparaginase is 5.000 eenheden per vierkante meter (E/m^2) lichaamsoppervlakte (BSA), elke derde dag gegeven.

De behandeling kan worden opgevolgd op basis van de dalwaarde van asparaginaseactiviteit in serum die drie dagen na toediening van Spectrila wordt gemeten. Indien de waarden van asparaginaseactiviteit de beoogde waarden niet bereiken, kan worden overwogen om over te schakelen op een andere asparaginasebereiding (zie rubriek 4.4).

Kinderen in de leeftijd van 0 - 12 maanden

Op basis van beperkte gegevens is de aanbevolen dosis bij zuigelingen als volgt:

- leeftijd jonger dan 6 maanden: 6.700 E/m^2 BSA,
- leeftijd 6 - 12 maanden: 7.500 E/m^2 BSA.

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Spectrila bij volwassenen.

Er zijn zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van Spectrila tijdens de behandelingsfasen na inductie.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Spectrila mag echter niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Ouderen

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

Wijze van toediening

Spectrila is uitsluitend bestemd voor toediening via een intraveneuze infusie.

De dagelijkse hoeveelheid Spectrila die nodig is per patiënt kan worden verdund in een eindvolume van 50 - 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. De verdunde oplossing van asparaginase kan worden geïnfundeed over een periode van 0,5 tot 2 uur.

Asparaginase mag niet worden toegediend als een bolusdosis.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een natieve (niet-gepegyleerde) bereiding van *E. coli*-asparaginase of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Pancreatitis.
- Ernstige leverfunctiestoornis (bilirubine > 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]; transaminasen > 10 maal ULN).
- Vooraf bestaande, bekende coagulopathie (bijvoorbeeld hemofilie).
- Voorgeschiedenis van pancreatitis, ernstige hemorragie of ernstige trombose bij voorafgaande therapie met asparaginase.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Algemene informatie en monitoring

De volgende levensbedreigende situaties kunnen zich voordoen tijdens behandeling met asparaginase bij patiënten van alle leeftijdsgroepen:

- acute pancreatitis,
- hepatotoxiciteit,
- anafylaxie,
- stollingsstoornissen, met inbegrip van symptomatische trombose die verband houdt met het gebruik van centrale veneuze katheters,
- hyperglykemische aandoeningen.

Voordat therapie wordt ingesteld, moeten bilirubine, levertransaminasen en stollingsparameters (bijv. partiële tromboplastinetijd [PTT], protrombinetijd [PT], antitrombine III en fibrinogeen) worden bepaald.

Na toediening van een asparaginasebereiding wordt nauwlettende controle van bilirubine, levertransaminasen, glucosespiegel in bloed/urine, stollingsparameters (bijv. PTT, PT, antitrombine III, fibrinogeen en D-dimeer), amylase, lipase, triglyceriden en cholesterol aanbevolen.

Acute pancreatitis

De behandeling met asparaginase moet worden gestaakt bij patiënten die acute pancreatitis ontwikkelen. Acute pancreatitis heeft zich voorgedaan bij minder dan 10% van de patiënten. In zeldzame gevallen treedt hemorrhagische of necrotiserende pancreatitis op. Er zijn geïsoleerde gevallen met fatale afloop gemeld. Klinische symptomen bestaan uit abdominale pijn, nausea, braken en anorexie. Doorgaans zijn de amylase- en lipasewaarden in serum verhoogd, hoewel ze bij sommige patiënten normaal kunnen zijn als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese. Patiënten met ernstige hypertriglyceridemie lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Deze patiënten mogen niet verder worden behandeld met een asparaginasebereiding (zie ook rubriek 4.3 en 4.8).

Hepatotoxiciteit

In zeldzame gevallen is een ernstige leverfunctiestoornis beschreven, met inbegrip van cholestase, icterus, levernecrose en leverfalen met fatale afloop (zie rubriek 4.8 en 4.5). Leverparameters moeten nauwlettend worden gecontroleerd vóór en tijdens behandeling met asparaginase.

De behandeling met asparaginase moet worden onderbroken als patiënten een ernstige leverfunctiestoornis ontwikkelen (bilirubine > 3 maal de bovengrens van normaal [ULN]; transaminasen > 10 maal ULN), ernstige hypertriglyceridemie, hyperglykemie of een stollingsstoornis (bijvoorbeeld veneuze sinustrombose, ernstige bloeding).

Allergie en anafylaxie

Vanwege het risico van ernstige anafylactische reacties mag asparaginase niet worden toegediend als intraveneuze bolusinjectie.

Een voorafgaande intracutane test of een kleine intraveneuze testdosis kan worden gebruikt. Met beide procedures kan echter niet nauwkeurig worden voorspeld welke patiënten een allergische reactie zullen hebben.

Als allergische symptomen optreden, moet de toediening van asparaginase onmiddellijk worden gestaakt en moet een aangewezen behandeling worden gegeven, die kan bestaan uit antihistaminica en corticosteroiden.

Stollingsstoornissen

Door het remmende effect van asparaginase op de eiwitsynthese (verminderde synthese van factor II, V, VII, VIII en IX, proteïne C en S, antitrombine III [AT III]) kunnen stollingsstoornissen optreden die zich kunnen manifesteren als trombose, gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC) of een bloeding. Het risico op een trombose lijkt groter te zijn dan het risico op een bloeding.

Symptomatische trombosen die verband houden met het gebruik van centrale veneuze katheters zijn ook beschreven.

Ongeveer de helft van de trombotische voorvallen vindt in de bloedvaten van de hersenen plaats.

Veneuze sinustrombose kan voorkomen. Ischemische beroertes komen zelden voor.

Verworven of genetisch afgenomen fysiologische stollingsremmers (proteïne C, proteïne S, antitrombine) zijn ook beschreven in relatie tot vasculaire complicaties.

Een frequente evaluatie van de stollingsparameters is belangrijk vóór en tijdens behandeling met asparaginase. Deskundig advies moet worden ingewonnen in gevallen waarbij AT III verminderd is.

Hyperglykemische aandoeningen

Asparaginase kan hyperglykemie teweegbrengen als gevolg van een afgenomen insulineproductie. Bovendien kan het de insulinesecretie uit β -cellen van de pancreas afzwakken en de insulinereceptorfunctie verstoren. Doorgaans is het syndroom zelfbeperkend. In zeldzame gevallen kan het echter leiden tot diabetische ketoacidose. Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden draagt bij aan dit effect. Glucosespiegels in serum en urine moeten regelmatig worden gecontroleerd en behandeld, zoals klinisch aangewezen.

Antineoplastische middelen

Door vernietiging van tumorcellen als gevolg van asparaginase kunnen grote hoeveelheden urinezuur vrijkomen, met hyperurikemie tot gevolg. Gelijktijdige toediening van andere antineoplastische geneesmiddelen draagt bij aan dit effect. Agressieve alkalinisatie van de urine en het gebruik van allopurinol kunnen uraatnefropathie voorkomen.

Glucocorticoiden

Een groter risico op trombose tijdens inductietherapie met asparaginase en prednison is waargenomen bij kinderen met een genetische protrombotische risicofactor (factor V G1691A-mutaties, protrombine G20210A-variantie, methyleentetrahydrofolaatreductase [MTHFR] T677T-genotype, verhoogd lipoproteïne A, hyperhomocysteinemie).

Anticonceptiva

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen terwijl ze worden behandeld met asparaginase en gedurende 7 maanden na voltooiing van de behandeling. Aangezien een indirecte interactie tussen bestanddelen van de orale anticonceptiva en asparaginase niet kan worden uitgesloten, worden orale anticonceptiva niet als voldoende veilig beschouwd in een dergelijke klinische situatie (zie rubriek 4.6).

Philadelphia-chromosoompositieve patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van Spectrila zijn niet vastgesteld bij Philadelphia-chromosoompositieve patiënten.

Aanbevolen controleonderzoeken voor patiënten van alle leeftijdsgroepen

Activiteit van asparaginase

Bepaling van de mate van activiteit van asparaginase in serum of plasma kan plaatsvinden om versnelde afname van de activiteit van asparaginase uit te sluiten. De niveaus worden bij voorkeur drie dagen na de laatste toediening van asparaginase gemeten, d.w.z. doorgaans net voordat de volgende dosis asparaginase wordt gegeven. Lage activiteitsniveaus van asparaginase gaan vaak gepaard met het ontstaan van antilichamen tegen asparaginase. In die gevallen moet overschakeling op een andere bereiding van asparaginase worden overwogen. Eerst moet deskundig advies worden ingewonnen.

Hypoalbuminemie

Als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese daalt het eiwitgehalte (met name albumine) in serum zeer vaak bij patiënten die met asparaginase worden behandeld. Aangezien serumeiwit belangrijk is voor de binding en de transportfunctie van sommige werkzame stoffen, moet de eiwitspiegel in serum regelmatig worden gecontroleerd.

Hyperammoniëmie

Bij alle patiënten met onverklaarbare neurologische symptomen of ernstig en aanhoudend braken dienen plasma-ammoniakspiegels te worden bepaald. In geval van hyperammoniëmie met ernstige klinische symptomen, dienen therapeutische en farmacologische maatregelen die plasma-

ammoniakspiegels snel verminderen (bijv. eiwitbeperking en hemodialyse), katabole situaties omkeren en verwijdering van stikstofafvalstoffen doen toenemen, te worden geïnitieerd en moet deskundig advies worden ingewonnen.

Reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom

Het reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS) kan in zeldzame gevallen voorkomen tijdens behandeling met een asparaginase (zie rubriek 4.8). Dit syndroom wordt gekenmerkt door op magnetische kernspinresonantie (MRI) reversibele (van een paar dagen tot maanden) laesies/oedeem, voornamelijk in het posterieure gebied van de hersenen. Symptomen van RPLS bestaan hoofdzakelijk uit verhoogde bloeddruk, epileptische aanvallen, hoofdpijn, veranderingen in geestestoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Het is niet duidelijk of RPLS wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandeling of de onderliggende ziekten.

RPLS wordt symptomatisch behandeld, met inbegrip van maatregelen voor behandeling van epileptische aanvallen. Stopzetting of dosisverlaging van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn. Deskundig advies moet worden ingewonnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Algemeen

Asparaginase kan de toxiciteit van andere geneesmiddelen versterken door zijn effect op de leverfunctie, bijv. toegenomen hepatotoxiciteit met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, toegenomen toxiciteit van geneesmiddelen die door de lever worden gemetaboliseerd of aan plasma-eiwitten worden gebonden, en gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen die aan plasma-eiwitten worden gebonden. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen die gemetaboliseerd worden door de lever. Leverparameters moeten worden gecontroleerd wanneer mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen tegelijkertijd worden gegeven met asparaginase (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Myelosuppressieve middelen

Tijdens behandelingsschema's die asparaginase bevatten, kunnen myelosuppressie, met mogelijke invloed op alle drie de myeloïde cellijnen (erythrocyten, leukocyten, trombocyten), en infecties voorkomen. Gelijktijdige behandeling met myelosuppressieve geneesmiddelen en deze waarvan bekend is dat ze infecties veroorzaken, zijn factoren die daartoe in sterke mate bijdragen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd op tekenen en symptomen van myelosuppressie en infectie (zie rubriek 4.8).

Vincristine

De toxiciteit van vincristine kan een versterkend effect hebben op die van asparaginase als beide middelen tegelijkertijd worden toegediend. Daarom moet vincristine 3 tot 24 uur vóór toediening van asparaginase worden gegeven om toxiciteit tot een minimum te beperken.

Glucocorticoïden en/of anticoagulantia

Gelijktijdig gebruik van glucocorticoïden en/of anticoagulantia met asparaginase kan het risico verhogen op een verandering in stollingsparameters (zie rubriek 4.4).

Dit kan de neiging tot bloeding (anticoagulantia) of trombose (glucocorticoïden) bevorderen. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden wanneer anticoagulantia (bijv. coumarine, heparine, dipyridamol, acetylsalicylzuur of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) of glucocorticoïden tegelijkertijd worden gegeven.

Methotrexaat (MTX)

Remming van de eiwitsynthese als gevolg van de asparaginedepletie geïnduceerd door asparaginase, bleek het cytotoxische effect van MTX af te zwakken, dat celreproductie vereist voor zijn antineoplastische werking. Dit antagonisme wordt waargenomen wanneer asparaginase vóór of tegelijkertijd met methotrexaat wordt toegediend. Anderzijds worden de antitumoreffecten van methotrexaat versterkt wanneer asparaginase 24 uur na behandeling met methotrexaat wordt toegediend. Dit schema bleek de gastro-intestinale en hematologische effecten van methotrexaat te verminderen.

Cytarabine

In-vitro- en *in-vivo*-laboratoriumgegevens duiden erop dat de werkzaamheid van een hoge dosis cytarabine verminderd is bij voorafgaande toediening van asparaginase. Wanneer asparaginase na cytarabine werd gegeven, werd echter een synergistisch effect waargenomen. Dit effect was het duidelijkst met een tussenperiode van ongeveer 120 uur tussen behandelingen.

Vaccinatie

Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins leidt tot een groter risico op ernstige infecties. Daarom moet immunisatie met levende vaccins ten vroegste 3 maanden na voltooiing van de behandelingskuur voor leukemie plaatsvinden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken en vermijden dat ze zwanger worden terwijl ze worden behandeld met chemotherapie die asparaginase bevat en gedurende 7 maanden na voltooiing van de behandeling. Aangezien een indirecte interactie tussen bestanddelen van de orale anticonceptiva en asparaginase niet kan worden uitgesloten, worden orale anticonceptiva niet als voldoende veilig beschouwd in een dergelijke klinische situatie. Een andere methode dan orale anticonceptiva moet worden gebruikt bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen (zie rubriek 4.4). Mannen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen toepassen en moeten geadviseerd worden geen kind te verwekken terwijl ze asparaginase krijgen en gedurende 4 maanden na voltooiing van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van asparaginase bij zwangere vrouwen. Er is met asparaginase geen reproductieonderzoek uitgevoerd bij dieren, maar uit onderzoek met asparaginasebereidingen bij muizen, ratten, kippen en konijnen zijn embryotoxische en teratogene effecten gebleken (zie rubriek 5.3). Afgaande op resultaten van dieronderzoek en het werkingsmechanisme van Spectrila mag het niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische aandoening van de vrouw behandeling met asparaginase vereist.

Borstvoeding

Het is niet bekend of asparaginase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien potentiële ernstige bijwerkingen kunnen voorkomen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet Spectrila worden gestaakt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van asparaginase op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Spectrila heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, met name door zijn mogelijke effecten op het zenuw- en gastro-intestinale stelsel (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De primaire toxiciteit van asparaginase is het gevolg van immunologische reacties die worden veroorzaakt door blootstelling aan het bacteriële eiwit. Overgevoeligheidsreacties variëren van voorbijgaand overmatig blozen of rash en urticaria tot bronchospasme, angio-oedeem en anafylaxie.

Bovendien kan behandeling met asparaginase leiden tot stoornissen in orgaansystemen die een hoge mate van eiwitsynthese vertonen. Verminderde eiwitsynthese kan voornamelijk leiden tot leverfunctiestoornis, acute pancreatitis, verminderde insulineproductie met hyperglykemie, verminderde productie van stollingsfactoren (met name fibrinogeen en antitrombine III), hetgeen leidt tot stollingsstoornissen (trombose, bloeding), en verminderde productie van lipoproteïnen, hetgeen leidt tot hypertriglyceridemie.

De ernstigste bijwerkingen van Spectrila bestaan uit ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals anafylactische shock (zelden), trombo-embolische voorvallen (vaak), acute pancreatitis (vaak) en ernstige hepatotoxiciteit, bijv. geelzucht, levernecrose, leverfalen (zelden).

De vaakst (zeer vaak) waargenomen bijwerkingen van Spectrila bestaan uit overgevoeligheidsreacties, hyperglykemie, hypoalbuminemie, nausea, braken, diarree, abdominale pijn, oedeem, vermoeidheid en verandering in laboratoriumparameters (bijv. transaminasen, bilirubine, lipiden in het bloed, stollingsparameters).

Aangezien Spectrila doorgaans wordt gebruikt in een combinatietherapie met andere antineoplastische middelen is het vaak moeilijk de bijwerkingen van die van andere geneesmiddelen te onderscheiden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen, vermeld in tabel 1, zijn verzameld uit klinische onderzoeken met Spectrila bij 125 kinderen bij wie acute lymfatische leukemie voor het eerst werd vastgesteld alsook postmarketingervaring bij kinderen en volwassenen met andere asparaginasebereidingen die afkomstig waren van *E. coli*.

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties in deze tabel worden gedefinieerd aan de hand van 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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend Infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak Gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC), anemie, leukopenie, trombocytopenie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Zeer vaak Overgevoeligheid, waaronder overmatig blozen, rash, hypotensie, oedeem/angio-oedeem, urticaria, dyspneu</p> <p>Vaak Overgevoeligheid, waaronder bronchospasme</p> <p>Zelden Anafylactische shock</p>
Endocriene aandoeningen	<p>Zeer zelden Secundaire hypothyreoïdie, hypoparathyreoïdie</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p>Zeer vaak Hyperglykemie, hypoalbuminemie</p> <p>Vaak Hypoglykemie, verminderde eetlust, gewichtsverlies</p> <p>Soms Hyperurikemie, hyperammoniëmie</p> <p>Zelden Diabetische ketoacidose</p>
Psychische stoornissen	<p>Vaak Depressie, hallucinatie, verwardheid</p>
Zenuwstelselaandoeningen	<p>Vaak Neurologische tekenen en symptomen, waaronder agitatie, duizeligheid en somnolentie</p> <p>Soms Hoofdpijn</p> <p>Zelden Ischemische beroerte, reversibele posterieure leuko-encefalopathie-syndroom (RPLS), convulsie, bewustzijnsstoornissen, waaronder coma</p> <p>Zeer zelden Tremor</p>
Bloedvataandoeningen	<p>Vaak Trombose, met name sinus cavernosustrombose of diepe veneuze trombose, hemorragie</p>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p>Zeer vaak Diarree, nausea, braken, abdominale pijn</p> <p>Vaak Acute pancreatitis</p> <p>Zelden Hemorragische pancreatitis, necrotiserende pancreatitis, parotitis</p> <p>Zeer zelden Pancreatitis met fatale afloop, pancreaspseudocyste</p>

Systeem/orgaanklasse	Frequentie en bijwerking
Lever- en galaandoeningen	Zelden Leverfalen met mogelijk fatale afloop, levernecrose, cholestase, geelzucht Niet bekend Hepatische steatose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak Oedeem, vermoeidheid Vaak Pijn (rugpijn, gewrichtspijn)
Onderzoeken	Zeer vaak Verhoging van transaminasen, bloedspiegel bilirubine, bloedspiegel alkalische fosfatase, bloedspiegel cholesterol, bloedspiegel triglyceriden, very low density lipoproteïne (VLDL), lipoproteïnelipaseactiviteit, bloedspiegel ureum, ammoniak, bloed lactaatdehydrogenase (LDH), Verhoging van antitrombine III, bloedspiegel fibrinogeen, bloedspiegel cholesterol, low density lipoproteïne (LDL), totaal eiwit Vaak Verhoging van amylase, lipase, abnormaal elektro-encefalogram (EEG) (verminderde alfa-golfactiviteit, verhoogde theta- en delta-golfactiviteit)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Spectrila kan antilichamen van verschillende immunoglobulineklassen (IgG, IgM, IgE) induceren.

Deze antilichamen kunnen klinische allergische reacties induceren, de enzymatische activiteit inactiveren of de eliminatie van asparaginase versnellen.

Allergische reacties kunnen zich manifesteren als overmatig blozen, rash, pijn (gewrichtspijn, rugpijn en abdominale pijn), hypotensie, oedeem/angio-oedeem, urticaria, dyspneu, bronchospasme tot anafylactische shock.

De waarschijnlijkheid dat allergische reacties optreden, stijgt met het aantal toegediende doses; in zeer zeldzame gevallen kunnen echter reacties optreden bij de eerste dosis asparaginase. De meeste overgevoeligheidsreacties op asparaginase worden waargenomen tijdens volgende behandelingsfasen (herinductiebehandeling, uitgestelde intensivering).

In een klinisch onderzoek bij kinderen bij wie voor het eerst ALL werd vastgesteld (onderzoek MC-ASP.5/ALL) werden de volgende frequenties van allergische voorvallen waargenomen (tabel 2).

Tabel 2: Frequentie van patiënten met allergische reacties (MC-ASP.5/ALL; veiligheidsanalyseset)

Behandelingsgroep	Spectrila	Referentieasparaginase
Aantal patiënten	97	101
Allergische reacties binnen 12 uur na infusie van asparaginase tijdens inductiebehandeling	2 (2,1%)	5 (5,0%)
Een allergisch voorval* binnen 24 uur na infusie van asparaginase tijdens inductiebehandeling	16 (16%)	24 (24%)
<i>*Inclusief alle allergische reacties binnen 12 uur na infusie van asparaginase en alle bijwerkingen met de CTCAE-termen syncope (flauwvallen), hypotensie, rash, overmatig blozen, pruritus, dyspneu, injectieplaatsreactie of luchtwegobstructie binnen 24 uur na infusie van asparaginase</i>		

Er werden geen allergische reacties waargenomen bij de 12 zuigelingen in de leeftijd van < 1 jaar tijdens behandeling met Spectrila (onderzoek MC-ASP.6/INF).

Indien allergische symptomen optreden, moet de toediening van Spectrila onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit

In het onderzoek bij kinderen/adolescenten in de leeftijd van 1 – 18 jaar met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.5/ALL) testten tegen dag 33 van de inductiebehandeling op ten minste één tijdpunt 10 patiënten in de Spectrila-groep (10,3%) en 9 in de referentiegroep (8,9%) positief voor antilichamen tegen asparaginase.

Een vergelijkbaar aantal patiënten in beide groepen ontwikkelde antilichamen tegen asparaginase voordat de behandelingsfase na inductie werd gestart (Spectrila 54,6% versus *E. coli*-asparaginase als referentie 52,5%). De meerderheid van de antilichamen tegen asparaginase ontwikkelde zich in de tijdspanne tussen de laatste infusie van asparaginase op dag 33 en het begin van de behandelingsfase na inductie op dag 79.

Er werden geen antilichamen tegen asparaginase gedetecteerd bij de 12 zuigelingen in de leeftijd van < 1 jaar tijdens behandeling met Spectrila (onderzoek MC-ASP.6/INF).

Hypothyreoïdie

Er zijn meldingen geweest van voorbijgaande secundaire hypothyreoïdie, waarschijnlijk veroorzaakt door een afname van thyroxinebindend globuline in serum als gevolg van door asparaginase geïnduceerde remming van de eiwitsynthese.

Hypoalbuminemie

Als gevolg van een verstoorde eiwitsynthese daalt het eiwitgehalte (met name albumine) in serum zeer vaak bij patiënten die met asparaginase worden behandeld (zie rubriek 4.4). Als gevolg van hypoalbuminemie kan oedeem optreden.

Dyslipidemie

Lichte tot matige veranderingen van lipidenwaarden in het bloed (bijvoorbeeld verhoogde of verlaagde cholesterol, verhoogde triglyceride, verhoogde VLDL-fractie en verlaagde LDL, verhoogde lipoproteïn-elipaseactiviteit) worden zeer vaak waargenomen bij patiënten die met asparaginase worden behandeld, die in de meeste gevallen geen klinische symptomen vertonen. Gelijktijdige behandeling met glucocorticoiden kan daartoe bijdragen. In zeldzame gevallen is echter ernstige hypertriglyceridemie (triglyceriden > 1.000 mg/dl) gemeld, waardoor het risico op het ontstaan van acute pancreatitis toeneemt. Asparaginase-geassocieerde hyperlipidemie moet worden behandeld, afhankelijk van de ernst ervan en de klinische symptomen.

Hyperammonieëmie

Hyperammonieëmie is soms gemeld bij patiënten die werden behandeld met therapieprotocollen die asparaginase bevatten, met name als patiënten ook aan een leverfunctiestoornis lijden. In zeer zeldzame gevallen is ernstige hyperammonieëmie gemeld, hetgeen neurologische stoornissen, zoals epileptische aanvallen en coma, kan induceren.

Hyperglykemie en hypoglykemie

Veranderingen in endocriene pancreasfunctie worden zeer vaak waargenomen tijdens behandeling met asparaginase en manifesteren zich voornamelijk als hyperglykemie. Deze voorvallen zijn gewoonlijk tijdelijk.

In zeldzame gevallen is diabetische ketoacidose gemeld.

Hypoglykemie, veelal zonder klinische symptomen, is vaak waargenomen bij patiënten die met asparaginase werden behandeld. Het mechanisme dat tot deze reactie leidt, is niet bekend.

Zenuwstelselaandoeningen

Bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel die zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met therapieprotocollen die asparaginase bevatten, omvatten veranderingen in EEG, epileptische aanvallen, duizeligheid, somnolentie, coma en hoofdpijn.

De oorzaken van deze zenuwstelselaandoeningen zijn niet duidelijk. Hyperammoniëmie en veneuze sinustrombose moeten mogelijk worden uitgesloten.

In zeldzame gevallen is RPLS waargenomen gedurende behandelingsschema's die asparaginase bevatten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Nausea/braken worden zeer vaak waargenomen bij patiënten die worden behandeld volgens behandelingsschema's die asparaginase bevatten, maar doorgaans zijn ze mild van aard. Anorexie, verlies van eetlust, abdominale krampen, diarree en gewichtsverlies zijn ook gemeld.

Acute pancreatitis heeft zich voorgedaan bij minder dan 10% van de patiënten. In zeldzame gevallen treedt hemorragische of necrotiserende pancreatitis op. Er zijn geïsoleerde gevallen met fatale afloop gemeld. Enkele gevallen van door asparaginase geïnduceerde parotitis zijn gemeld in de literatuur.

Pediatrische patiënten

Gegevens over de veiligheid van Spectrila bij zuigelingen in de leeftijd van < 1 jaar zijn beperkt.

Volwassenen en andere speciale populaties

Kwalitatief worden dezelfde door asparaginase geïnduceerde bijwerkingen waargenomen bij volwassenen en kinderen. Van sommige van deze bijwerkingen (bijvoorbeeld trombo-embolische voorvallen) is echter bekend dat ze vaker voorkomen bij volwassen patiënten dan bij pediatrie patiënten.

Vanwege de hogere frequentie van comorbiditeiten, zoals lever- en/of nierfunctiestoornis, verdragen patiënten in de leeftijd > 55 jaar de behandeling met asparaginase doorgaans slechter dan pediatrie patiënten.

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 (zie details hieronder).

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering van asparaginase met klinische symptomen gemeld. Er is geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen; overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX02

Werkingsmechanisme

Asparaginase hydrolyseert asparagine tot asparaginezuur en ammoniak. In tegenstelling tot normale cellen kunnen lymfoblastische tumorcellen in zeer beperkte mate asparagine synthetiseren vanwege een aanzienlijk verminderde expressie van asparaginesynthetase. Daarom hebben ze asparagine nodig dat diffundeert vanuit het extracellulaire milieu. Als gevolg van door asparagine geïnduceerde asparaginedepletie in serum wordt de eiwitsynthese in lymfoblastische tumorcellen verstoord, terwijl de meeste normale cellen worden gespaard. Asparaginase kan ook toxisch zijn voor normale cellen die zich snel delen en in zekere mate afhankelijk zijn van de exogene toevoer van asparagine. Vanwege de asparagineconcentratiegradiënt tussen de extra- en intravasculaire ruimte zijn de asparaginespiegels bijgevolg ook verminderd in de extravasculaire ruimtes, bijvoorbeeld het cerebrospinale vocht.

Farmacodynamische effecten

In een klinisch onderzoek met kinderen met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.4/ALL) is gebleken dat onmiddellijk na het einde van het infuus met asparaginase de gemiddelde asparagineconcentraties in serum daalden van de concentraties van ongeveer 40 μM vóór de dosis tot onder de onderste kwantificatiegrens van de bioanalytische methode ($< 0,5 \mu\text{M}$). De gemiddelde asparagineconcentraties in serum bleven onder 0,5 μM van onmiddellijk na het einde van het eerste infuus met asparaginase tot minstens drie dagen na het laatste infuus. Daarna stegen de asparaginespiegels in serum weer en namen opnieuw normale waarden aan binnen 1 - 3 weken.

Naast asparagine kan asparaginase ook het aminozuur glutamine splitsen tot glutaminezuur en ammoniak, maar dan met veel minder efficiëntie. Uit klinische onderzoeken met asparaginase is gebleken dat de glutaminespiegels slechts matig beïnvloed worden met een zeer hoge interindividuele variabiliteit. Onmiddellijk na het einde van het infuus met asparaginase daalden de glutaminespiegels in serum met maximaal 50% van spiegels van ongeveer 400 μM vóór de dosis, maar ze stegen snel weer tot normale waarden binnen een paar uur.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoek bij kinderen/adolescenten in de leeftijd van 1 – 18 jaar met de novo ALL

De werkzaamheid en veiligheid van Spectrila werden vergeleken met een natief *E. coli*-asparaginase (referentiegeneesmiddel) in een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (onderzoek MC-ASP.5/ALL; gebaseerd op protocol DCOG ALL10 voor behandeling van ALL) bij 199 kinderen/adolescenten in de leeftijd van 1 - 18 jaar met *de novo* ALL. De patiënten kregen 5.000 E/m² asparaginase (Spectrila *versus* een *E. coli*-asparaginase als referentie) op dag 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 en 33 van de inductiebehandeling. Na de inductiebehandeling zetten de patiënten de behandeling voort met chemotherapieschema's die onder meer bestonden uit verdere behandeling met asparaginasen.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met complete asparaginedepletie in serum (gedefinieerd als asparaginespiegels in serum onder de onderste kwantificatiegrens ($< 0,5 \mu\text{M}$) op alle meetpunten, gemeten van dag 12 tot en met dag 33) tijdens de inductiebehandeling. Het onderzoek was bedoeld om de niet-inferioriteit aan te tonen van Spectrila ten opzichte van de referentie *E. coli*-asparaginase met betrekking tot het primaire eindpunt.

De resultaten van dit onderzoek worden samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Resultaten van de werkzaamheid (MC-ASP.5/ALL; volledige analyseset)

Behandelingsgroep	Spectrila	Referentieasparaginase
Aantal patiënten	98	101
Complete asparaginepletie in serum		
<i>Ja</i>	93 (94,9%)	95 (94,1%)
<i>Nee</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Niet evalueerbaar</i>	3 (3,1%)	4 (4,0%)
<i>Vershil (95% BI^a); P-waarde^b</i>	0,8% (-6,25%; 8,04%); P = 0,0028	
Complete asparaginepletie in CSV		
<i>Ja^c</i>	82 (83,7%)	88 (87,1%)
<i>Nee</i>	1 (1,0%)	6 (5,9%)
<i>Niet evalueerbaar</i>	15 (15,3%)	7 (6,9%)
<i>Vershil (95% BI^a)</i>	-3,5% (-13,67%; 6,58%)	
Percentage complete remissie aan het einde van de inductiebehandeling		
<i>Ja</i>	90 (91,8%)	97 (96,0%)
<i>Nee</i>	2 (2,0%)	2 (2,0%)
<i>Niet evalueerbaar / niet bekend</i>	6 (6,1%)	2 (2,0%)
<i>Vershil (95% BI^a)</i>	-4,2% (-11,90%; 2,81%)	
MRD-status aan het einde van de inductiebehandeling		
<i>MRD negatief</i>	29 (29,6%)	32 (31,7%)
<i>MRD positief</i>	63 (64,3%)	60 (59,4%)
<i>Niet evalueerbaar / niet bekend</i>	6 (6,1%)	9 (8,9%)
<i>Vershil (95% BI^a)</i>	-2,1% (-14,97%; 10,84%)	
<i>BI = betrouwbaarheidsinterval; CSV = cerebrospinaal vocht; MRD = minimale restziekte</i>		
<i>^a Onvoorwaardelijk exact betrouwbaarheidsinterval gebaseerd op Chan en Zhang</i>		
<i>^b Onvoorwaardelijke exacte test van niet-inferioriteit voor binomiale verschillen gebaseerd op beperkte maximale waarschijnlijkheidsschattingen</i>		
<i>^c Patiënten werden beschouwd als zijnde patiënten die respons vertoonden als asparaginewaarden in CSV op protocoldag 33 lager waren dan de onderste kwantificatiegrens.</i>		

Tijdens de inductiebehandeling werden kenmerkende bijwerkingen van asparaginase, zoals verhoogde leverenzymen/bilirubinewaarde (\geq CTCAE graad III: 44,3% *versus* 39,6%), hemorragie of trombo-embolie (\geq CTCAE graad II: 2,1% *versus* 4,0%) en neurotoxiciteit (\geq CTCAE graad III: 4,1% *versus* 5,9%) waargenomen in vergelijkbare frequenties bij beide groepen (Spectrila *versus* referentie).

Onderzoek bij zuigelingen met de novo ALL

In een niet-gecontroleerd klinisch onderzoek (onderzoek MC-ASP.6/INF) werden 12 zuigelingen (mediane leeftijd [spreiding] op het moment van het eerste infuus: 6 maanden [0,5 - 12,2 maanden]) met *de novo* ALL behandeld met Spectrila binnen het INTERFANT-06-protocol. De patiënten kregen asparaginase bij een dosis van 10.000 E/m², aangepast aan de geldende leeftijd van de patiënt op het moment van toediening (< 6 maanden: 6.700 E/m²; 6 - 12 maanden: 7.500 E/m²; > 12 maanden: 10.000 E/m²) op dag 15, 18, 22, 25, 29 en 33 van de inductiebehandeling. De asparaginepletie in serum was compleet bij 11 van de 12 patiënten (92%). Alle 12 patiënten (100%) waren in complete remissie (CR) na de inductiebehandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters van Spectrila werden bepaald bij 7 volwassen patiënten na intraveneuze infusie van 5.000 E/m².

Absorptie

Asparaginase wordt niet geabsorbeerd door het maag-darmstelsel. Daarom moet Spectrila intraveneus worden gegeven.

Distributie

Asparaginase wordt voornamelijk gedistribueerd binnen de intravasculaire ruimte. Het gemiddelde (standaarddeviatie, SD) distributievolume bij *steady-state* (V_{dss}) was 2,47 l (0,45 l).

Asparaginase lijkt de bloedsheerbarrière niet in meetbare hoeveelheden binnen te dringen.

De mediane (spreiding) maximale serumconcentraties van asparaginaseactiviteit waren 2.324 E/l (1.625 – 4.819 E/l). De piekwaarde (C_{max}) van asparaginaseactiviteit in serum werd bereikt met een vertraging van ongeveer 2 uur na het einde van het infuus.

Na herhaalde toediening van asparaginase in een dosering van 5.000 E/m² elke derde dag, varieerden de dalwaarden van asparaginaseactiviteit in serum van 108 tot 510 E/l.

Biotransformatie

Het metabolisme van asparaginase is niet bekend, maar vermoedelijk vindt het plaats via degradatie binnen het reticulo-histiocytair systeem en door serumproteasen.

Eliminatie

De gemiddelde \pm SD terminale halfwaardetijd (eliminatiehalfwaardetijd) van asparaginaseactiviteit in serum was $25,8 \pm 9,9$ uur, met een spreiding van 14,2 tot 44,2 uur.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

In klinische onderzoeken met asparaginase werden dalwaarden voor asparaginaseactiviteit in serum van meer dan 100 E/l bereikt bij de meerderheid van de patiënten, hetgeen vrijwel altijd verband hield met een complete depletie van asparagine in serum en cerebrospinaal vocht (CSV). Zelfs die enkele patiënten met dalwaarden van 10 - 100 E/l voor asparaginaseactiviteit in serum hadden doorgaans complete asparaginedepletie in serum en CSV.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetische parameters na toediening van 5.000 E/m² Spectrila werden bepaald bij 14 kinderen/adolescenten (leeftijd 2 - 14 jaar) met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.4/ALL). Resultaten worden gegeven in tabel 4.

Tabel 4: Farmacokinetische parameters van Spectrila bij 14 kinderen/adolescenten

Parameter	Mediaan (spreiding)
Oppervlak onder de curve (AUC_{0-72u})	60.165 (38.627 – 80.764) E* \cdot u/l
Maximale serumconcentratie (C_{max})	3.527 (2.231 – 4.526) E/l
Tijd tot C_{max}	0 (0 – 2) u
Halfwaardetijd	17,33 (12,54 – 22,91) u
Totale klaring	0,053 (0,043 – 0,178) l/u
Distributievolume	0,948 (0,691 – 2,770) l

Mediane dalwaarden van asparaginaseactiviteit in serum werden bij 81 kinderen/adolescenten met *de novo* ALL gemeten drie dagen na infusie van asparaginase (net vóór de volgende dosis moest worden gegeven) tijdens inductiebehandeling en varieerden van 168 tot 184 E/l (onderzoek MC-ASP.5/ALL).

De dalwaarden van activiteit in serum werden gemeten bij 12 zuigelingen (in de leeftijd vanaf de geboorte tot 1 jaar) met *de novo* ALL (onderzoek MC-ASP.6/INF). De mediane (spreiding) dalwaarden van asparaginaseactiviteit in serum op dag 18, 25 en 33 waren respectievelijk 209 (42 - 330) E/l, 130 (6 - 424) E/l en 32 (1 - 129) E/l. De lagere mediane waarde voor activiteit op dag 33 ten opzichte van de eerdere twee metingen was gedeeltelijk te wijten aan het feit dat dit laatste serummonster 4 dagen na het laatste infuus met asparaginase werd afgenomen in plaats van drie dagen bij de andere gevallen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische onderzoeken op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en veiligheidsfarmacologie bij ratten duiden niet op een speciaal risico voor mensen, behalve een gering, maar significant natriuretisch effect bij doses lager dan de aanbevolen dosis voor patiënten met ALL. Bovendien waren de pH-waarde van urine en het relatieve gewicht van de nieren verhoogd na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Uit bewijs van gepubliceerde gegevens met asparaginase blijkt dat het mutagene, clastogene en carcinogene potentieel van asparaginase verwaarloosbaar is.

Asparaginase veroorzaakte een stijging in de incidentie van misvormingen (waaronder die van het centrale zenuwstelsel, het hart en het skeletstelsel) en overlijden van de foetus bij doses die vergelijkbaar zijn met of hoger zijn dan die klinisch worden voorgesteld (op basis van E/m²) bij een aantal diersoorten, met inbegrip van muizen, ratten en/of konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar

Gereconstitueerde en verdunde oplossing

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 2 dagen bij 2°C - 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C moeten zijn, tenzij reconstitutie/verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen (type I-glas) injectieflacon van 20 ml, afgesloten met een butylrubberen stop, aluminium afdichting en plastic *flip-off* dop, die 10.000 eenheden asparaginase bevat.

Elke verpakking bevat ofwel 1 injectieflacon of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om het poeder op te lossen wordt 3,7 ml water voor injectie voorzichtig tegen de binnenwand van de injectieflacon gespoten met een injectiespuit (niet rechtstreeks op of in het poeder spuiten). De inhoud wordt opgelost door de injectieflacon langzaam rond te draaien (vermijd schuimvorming als gevolg van schudden). De gereconstitueerde oplossing kan enigszins opaalachtig zijn.

De berekende hoeveelheid asparaginase wordt verder opgelost in 50 tot 250 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie.

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

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland
Tel.: +49 4103 8006-0
Fax: +49 4103 8006-100
E-mail: contact@medac.de

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

EU/1/15/1072/001
EU/1/15/1072/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023

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