

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oncaspar 750 U/ml trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 3,750 unità (U)** ta' pegaspargase*.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml b' soluzzjoni fih 750 U ta' pegaspargase (750 U/ml).

* Is-sustanza attiva hu konjugat kovalenti ta' L-asparaginase miksub minn *Escherichia coli* b' monomethoxypolyethylene glycol

** Unità waħda hi definita bħala l-kwantità ta' enzimi meħtieġa sabiex tillibera 1 μ mol ta' ammonia kull minuta f'pH ta' 7.3 u temperatura ta' 37°C

Il-qawwa ta' dan il-prodott mediċinali m'għandhiex tiġi mqabbla ma' dik ta' proteina oħra pegilata jew mhux pegilata tal-istess klassi terapewtika. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 5.1.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Trab ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griż.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Oncaspar hu indikat bħala komponent ta' terapija kombinata antineoplastika f'lewkimja limfoblastika akuta (ALL) f'pazjenti pedjatriċi mit-twelid sa 18-il sena, u f'pazjenti adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Oncaspar għandu jiġi preskritt u jingħata minn tobba u/jew staff fil-qasam mediku b'esperjenza fl-użu ta' prodotti antineoplastiċi. Għandu jingħata biss f'ambitu ta' sptar fejn tagħmir adattat ta' risuxitazzjoni ikun disponibbli. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe reazzjoni avversa matul il-perjodu tal-għoti tal-mediċina (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Oncaspar normalment jingħata bħala parti minn protokoll ta' kimoterapija kombinata ma' mediċini antineoplastiċi oħrajn (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Premedikazzjoni rakkomandata

Il-pazjenti għandhom jingħataw premedikazzjoni b' paracetamol, b' imblokkatur tar-riċettur H-1 (eż., diphenhydramine), u b' imblokkatur tar-riċettur H-2 (eż., famotidine) 30-60 minuta qabel l-għoti ta' Oncaspar biex jiġu mnaqqsa r-riskju u s-severità tar-reazzjonijiet ta' infużjoni kif ukoll ta' sensitività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti pedjatriċi u adulti ≤ 21 sena

Id-doża rakkomandata f' pazjenti b'erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) ta' ≥ 0.6 m² u li jkollhom ≤ 21 sena hi ta' 2,500 U ta' pegaspargase (ekwivalenti għal 3.3 ml Oncaspar)/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem kull 14-il jum.

Tfal li għandhom erja tas-superfiċje tal-ġisem ta' <0.6 m² għandhom jirċievu 82.5 U ta' pegaspargase (ekwivalenti għal 0.1 ml ta' Oncaspar)/kg ta' piż tal-ġisem kull 14-il jum.

Adulti li jkollhom >21 sena

Sakemm ma tingħatax riċetta mod ieħor, il-pożoloġija rakkomandata fl-adulti li jkollhom >21 sena hi ta' 2,000 U ta' pegaspargase (ekwivalenti għal 2.67 ml Oncaspar)/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem kull 14-il jum.

Il-kura tista' tiġi mmonitorjata skont l-attività minima ta' asparaginase fis-serum imkejla qabel l-għoti li jkun jmiss ta' pegaspargase. Jekk il-livelli tal-attività ta' asparaginase jonqsu milli jilhqqu l-livelli fil-mira, bidla għal preparazzjoni differenti ta' asparaginase tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Billi pegaspargase hu proteina b'piż molekulari għoli, ma jiġix eliminat mill-kliewi, u l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Anzjani

Hemm dejta limitata disponibbli għal pazjenti li jkollhom aktar minn 65 sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Oncaspar jista' jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli (IM, intramuscular) jew infużjoni ġol-vini (IV, intravenous).

Għal volumi iżgħar, ir-rotta ppreferuta tal-għoti hi ġol-muskoli. Meta Oncaspar jingħata permezz ta' injezzjoni ġol-muskoli, il-volum injettat f'sit wieħed m'għandux jaqbeż 2 ml fit-tfal u fl-adolesxenti, u 3 ml fl-adulti. Jekk jingħata volum oġġla, id-doża għandha tinqasam u tingħata f'diversi siti tal-injezzjoni.

Infużjoni ġol-vini ta' Oncaspar normalment tingħata fuq perjodu ta' minn siegħa sa sagħtejn f'100 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% soluzzjoni ta' glucose.

Is-soluzzjoni dilwita tista' tingħata flimkien ma' infużjoni li tkun diġà għaddeja ta' jew sodium chloride 9 mg/ml jew 5% glucose. Tagħtix permezz ta' infużjoni prodotti mediċinali oħra minn ġol-istess linja ġol-vini matul l-għoti ta' Oncaspar.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' dan il-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment sever tal-fwied (bilirubina >3 darbiet tal-limitu normali ta' fuq [ULN]; transaminases >10 darbiet tal-ULN).

Storja ta' trombozi serja b'terapija b'L-asparaginase fil-passat.

Storja medika ta' pankreatite, inkluża pankreatite relatata ma' terapija b'L-asparaginase fil-passat (ara sezzjoni 4.4).

Storja medika ta' avvenimenti emorragiċi b'terapija b'L-asparaginase fil-passat (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Antikorpi ta' asparaginase

Il-preżenza ta' antikorpi kontra asparaginase jistgħu jiġu assoċjati ma' livelli baxxi ta' attività ta' asparaginase minhabba l-attività newtralizzanti potenzjali ta' dawn l-antikorpi. F'każijiet bħal dawn, bidla għal preparazzjoni differenti ta' asparaginase għandha tiġi kkunsidrata.

Il-kejl tal-livell tal-attività ta' asparaginase fis-serum jew fil-plażma jista' jittiehed sabiex jiġi esklużnaqqis aċċellerat tal-attività ta' asparaginase.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal pegaspargase, li jinkludu anafilassi ta' theddida għall-ħajja, jistgħu jseħħu matul it-terapija, inkluż f'pazjenti b' sensittività eċċessiva magħrufa għal formulazzjonijiet ta' asparaginase miksba minn *E. coli*. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva oħra jistgħu jinkludu angjoedema, nefha fix-xufftejn, nefha fl-għajnejn, eritema, tnaqqis fil-pressjoni tad-dem, bronkospazmu, qtugħ ta' nifs, ħakk u raxx (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Il-pazjenti għandhom jingħataw premedikazzjoni 30-60 minuta qabel l-ġhoti ta' Oncaspar (ara sezzjoni 4.2).

Bħala miżura ta' prekawzjoni ta' rutina, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal siegħa wara l-ġhoti; għandu jkun hemm disponibbli tagħmir ta' risuxitazzjoni u mezzi oħra xierqa għall-kura ta' anafilassi (epinephrine, ossiġnu, steroidi għal ġol-vini, eċċ.). Oncaspar għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Skont is-severità tas-sintomi, l-ġhoti ta' antistamini, kortikosteroidi u vasopressors jistgħu jiġu indikati bħala kontromiżura.

Effetti fuq il-frixa

Pankreatite, inkluż pankreatite emorraġika jew nekrotizzanti b'riżultat fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu Oncaspar (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' pankreatite li, jekk ma jiġux ikkurati, jistgħu jsiru fatali.

Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Oncaspar għandu jitwaqqaf; jekk tiġi kkonfermata pankreatite, Oncaspar m'għandux jerga' jinbeda.

Il-livelli ta' amylase u/jew lipase fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati ta' spiss biex jiġu identifikati sinjali bikrija ta' infjammazzjoni tal-frixa. Il-livelli tal-glucose fid-dem għandhom jiġu mmonitorjati, peress li jista' jkun hemm ħsara fit-tolleranza tal-glucose bl-użu fl-istess hin ta' Oncaspar flimkien ma' prednisone.

Koagulopatija

Avvenimenti trombotiċi serji, li jinkludu trombozi saġittali tas-sinus, jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu pegaspargase (ara sezzjoni 4.8). Oncaspar għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom avvenimenti trombotiċi serji.

Żieda fil-hin ta' prothrombin (PT), żieda fil-hin ta' thromboplastin parzjali (PTT), u ipofibrinogenemija jistgħu jseħħu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu pegaspargase. Il-parametri tal-koagulazzjoni għandhom jiġu mmonitorjati fil-linja bażi u perjodikament matul u wara l-kura, partikularment meta prodotti mediċinali oħrajn b'effetti kontra l-koagulazzjoni (bħal acetylsalicylic acid u prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux steroidi) jintużaw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5), jew meta jingħata kors ta' kimoterapija fl-istess hin li jinkludi methotrexate, daunorubicin, u kortikosteroidi. Meta jkun hemm

tnaqqis notevoli ta' fibrinogen jew defiċjenza ta' antithrombin III (ATIII), ikkunsidra terapija ta' sostituzzjoni xierqa.

Osteonekrozi

Fil-preżenza ta' glukokortikoidi, osteonekrozi (nekrozi avaskulari) hija kumplikazzjoni possibbli ta' iperkoagulabilità osservata fi tfal u adolexxenti b'incidenza oġġla li dehret fil-bniet/tafajiet (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib f'pazjenti tfal u adolexxenti sabiex jiġi identifikat kwalunkwe sinjal/sintomu kliniku ta' osteonekrozi. Il-ġudizzju kliniku tat-tabib li jkun qed jipprovi kura għandu jiggwida l-pjan ta' ġestjoni ta' kull pazjent abbażi tal-valutazzjoni individwali tal-benefiċċju/riskju skont il-linji gwida standard tat-trattament tal-principji ALL u l-kura ta' sostenn.

Effetti fuq il-fwied

Terapija kombinata b'Oncaspar u prodotti epatotossici oħra tista' tirriżulta ftossicità severa tal-fwied.

Il-kawtela hi meħtieġa meta Oncaspar jingħata flimkien ma' prodotti epatotossici, speċjalment jekk ikun hemm indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal bidliet fil-parametri tal-funzjoni tal-fwied.

Jista' jkun hemm riskju akbar ta' epatotossicità f'pazjenti pożittivi għall-kromożoma Philadelphia, li għalihom it-trattament b'inibituri ta' tyrosine kinase (eż., imatinib) huwa kkombinat ma' terapija b'L-asparaginase. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta wieħed jikkunsidra l-użu ta' Oncaspar f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Minhabba r-riskju ta' iperbilirubinemija, huwa rakkomandat li jiġu mmonitorjati l-livelli tal-bilirubina fil-linja bażi u qabel kull doża.

Effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali

It-terapija kombinata b'Oncaspar tista' tirriżulta ftossicità tas-sistema nervuża ċentrali. Każijiet ta' enċefalopatija (inkluż is-sindrome ta' lewkoenċefalopatija reversibbli posterjuri) ġew irrappurtati (ara sezzjoni 4.8).

Oncaspar jista' jikkawża sinjali u sintomi fis-sistema nervuża ċentrali li jidhru bħala nġhas, konfużjoni, konvulzjonijiet. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal dawn is-sintomi, speċjalment jekk Oncaspar jintuża f'assoċjazzjoni ma' prodotti newrotossici (bħal vincristine u methotrexate; ara sezzjoni 4.5).

Majelosoppressjoni

Pegaspargase jista' jikkawża majelosoppressjoni, jew direttament jew indirettament (billi jibdel l-effetti ta' majelosoppressjoni ta' aġenti oħra bħal methotrexate jew 6-mercaptopurine). Għalhekk, l-użu ta' Oncaspar jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet.

Ta' spiss, it-tnaqqis fin-numru ta' lymphoblasts li jiċċirkolaw ikun pjuttost notevoli, u għadd normali jew baxx wisq ta' lewkoċiti jiġi osservat bosta drabi fl-ewwel jiem wara l-bidu tat-terapija. Dan jista' jkun assoċjat ma' żieda notevoli fil-livell ta' uric acid fis-serum. Tista' tiżviluppa nefropatija minhabba uric acid. Sabiex jiġi mmonitorjat l-effett terapewtiku, l-għadd tad-demem periferali u tal-mudullun tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Iperammonaemija

Asparaginase jiffaċilita l-konverżjoni rapida ta' asparagine u glutamine għal aspartic acid u glutamic acid, b'ammonia bħala l-prodott sekondarju komuni taż-żewġ reazzjonijiet (ara sezzjoni 5.1). L-għoti ġol-vini ta' asparaginase jista' għalhekk jikkawża żieda qawwija fil-livelli ta' ammonia fis-serum wara l-għoti.

Is-sintomi ta' iperammonaemija hafna drabi jkunu ta' natura temporanja u jistgħu jinkludu: dardir, rimettar, uġiġh ta' ras, sturdament u raxx. F'każijiet severi, tista' tiżviluppa enċefalopatija bi jew mingħajr indeboliment tal-fwied, speċjalment f'adulti kbar fl-età, li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja

jew fatali. Jekk hemm sintomi ta' iperammonaemija, il-livelli ta' ammonia għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Kontraċezzjoni

Metodu aċċettabbli ta' kontraċettivi effettivi għandu jintuża matul it-trattament b'Oncaspar u sa mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif ta' Oncaspar. Billi interazzjoni indiretta bejn il-kontraċettivi orali u pegaspargase ma tistax tiġi eskluża, l-użu tal-kontraċettivi orali mhumiex ikkunsidrati bħala metodu aċċettabbli ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

It-tnaqqis fil-proteini tas-serum ikkawżat minn pegaspargase jista' jżid it-tossicità ta' prodotti mediċinali oħrajn li jeħlu mal-proteini.

Barra minn hekk, billi jinibixxi s-sintesi tal-proteini u d-diviżjoni taċ-ċelluli, pegaspargase jista' jiddisturba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' sustanzi oħrajn li jeħtieġu d-diviżjoni taċ-ċelluli għall-effett tagħhom, eż., methotrexate.

Methotrexate u cytarabine jistgħu jinteraġixxu b'mod differenti ma' Oncaspar: l-għoti minn qabel tagħhom jista' jżid l-azzjoni ta' pegaspargase b'mod sinerġetiku. Jekk dawn is-sustanzi jingħataw sussegwentement, l-effett ta' pegaspargase jista' jiddgħajjef b'mod antagonistiku.

Pegaspargase jista' jinterferixxi mal-metabolizmu u t-tneħħija ta' prodotti mediċinali oħrajn, abbażi tal-effetti tiegħu fuq is-sintesi tal-proteini u l-funzjoni tal-fwied, kif ukoll mill-użu kombinat tiegħu ma' prodotti oħra tal-kimoterapija li huma magħrufa li jinteraġixxu ma' enzimi ta' CYP.

L-użu ta' Oncaspar jista' jwassal għal fluttwazzjoni fil-fatturi ta' koagulazzjoni. Dan jista' jipromwovi t-tendenza għal hrug ta' demm u/jew trombozi. Għalhekk, il-kawtela hi meħtieġa meta antikoagulanti bħal coumarin, eparina, dipyridamole, acetylsalicylic acid jew prodotti mediċinali antiinfjammatorji mhux sterojdi jingħataw fl-istess hin, jew meta jingħata kors ta' kimoterapija fl-istess hin li jinkludi methotrexate, daunorubicin, u kortikosteroidi.

Meta glukokortikoidi (eż., prednisone) u pegaspargase jingħataw fl-istess hin, it-tibdil fil-parametri tal-koagulazzjoni (eż., tnaqqis fil-fibrinogen u d-defiċjenza ta' antithrombin III, ATIII) jista' jkun aktar notevoli.

Pegaspargase jista' jżid ir-riskju ta' osteonekrozi kkawżata minn glukokortikoidi fi tfal u adolexxenti meta ż-żewġ trattamenti jingħataw fl-istess hin, b'incidenza oġhla li dehret fil-bniet/tfajliet, permezz ta' żieda potenzjali fl-esponiment ta' dexamethasone (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Kura immedjatament qabel, jew kura fl-istess hin ma' vincristine tista' żżid it-tossicità ta' pegaspargase. L-għoti ta' Oncaspar qabel vincristine jista' jżid in-newrotossicità ta' vincristine. Għalhekk, vincristine għandu jingħata mill-inqas 12-il siegħa qabel l-għoti ta' Oncaspar sabiex tiġi mminimizzata t-tossicità.

Interazzjoni indiretta ma tistax tiġi eskluża bejn pegaspargase u kontraċettivi orali minhabba l-epatotossicità ta' pegaspargase li tista' tfixxkel it-tneħħija tal-kontraċettivi orali mill-fwied. Għalhekk, l-użu fl-istess hin ta' Oncaspar ma' kontraċettivi orali mhijiex rakkomandata. Metodu ieħor minbarra kontraċezzjoni orali għandu jintuża fnisa li jistgħu joħroġu tqal (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Tilqim simultanju b'vaċċini hajjin jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet severi attribwibbli għall-attività immunosoppressiva ta' pegaspargase, il-preżenza tal-marda sottostanti u l-kimoterapija kombinata (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, it-tilqim b'vaċċini hajjin għandu jingħata mhux qabel 3 xhur wara li l-kura kollha kontra l-lewkimja tkun intemmet.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

L-irġiel u n-nisa għandhom jużaw kontraċettivi effettivi matul it-trattament u sa mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif ta' Oncaspar. Billi interazzjoni indiretta bejn il-kontraċettivi orali u pegaspargase ma tistax tiġi eskluża, il-kontraċettivi orali mhumiex ikkunsidrati li huma siguri biżżejjed f'sitwazzjoni klinika bħal din. Metodu ieħor minbarra kontraċezzjoni orali għandu jintuża f'nisa li jistgħu jorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tqala

Hemm dejta limitata fuq l-użu ta' L-asparaginase u l-ebda data fuq l-użu ta' Oncaspar f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni b'pegaspargase fl-animali, iżda studji fl-animali b'L-asparaginase urew teratoġenicità (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, u minhabba l-proprietajiet farmakoloġiċi tiegħu, Oncaspar m'għandux jintuża waqt it-tqala, hlief jekk il-kundizzjonijiet kliniċi tal-mara jkunu jeħtieġu kura b'pegaspargase.

Treddigh

Mhux magħruf jekk pegaspargase jġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ibbażat fuq il-proprietajiet farmakoloġiċi tiegħu, kwalunkwe riskju għal trabi tat-twelid/tfal żgħar li jkunu qed jerdgħu ma jistax jiġi eskluż. Bħala prekawzjoni, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul il-kura b'Oncaspar u m'għandux jerġa' jinbeda sa wara t-twaqqif ta' Oncaspar.

Fertilità

Ma twettqux studji li jinvestigaw l-effett ta' pegaspargase fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Oncaspar għandu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'Oncaspar flimkien ma' prodotti mediċinali oħra tal-kimoterapija: nġhas, konfużjoni, sturdament, sinkope, aċċessjoni.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew ihaddmu magni waqt li jkunu qed jieħdu Oncaspar jekk jesperjenzaw dawn ir-reazzjonijiet jew ikollhom reazzjonijiet avversi oħrajn li jistgħu jindebolixxu l-hila tagħhom li jsuqu jew ihaddmu magni (ara sezzjoni 4.4).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni huma miksuba minn *data* mill-istudji u esperjenza wara t-tqegħid fis-suq ta' Oncaspar fil-pazjenti b'ALL. Il-profil tas-sigurtà huwa bbażat fuq studji multiċentriċi kkontrollati, prospettivi, open label u li fihom l-individwi ntgħażlu b'mod każwali, li jużaw Oncaspar f'doża ta' 2,500 U/m² li tingħata ġol-vini bħala trattament komparattiv (studji DFCI 11-001 u AALL07P4). Barra minn hekk, studji ta' Oncaspar li jużaw ir-rotta tal-ġhol-ġol-muskoli (studji CCG-1962 u CCG-1991) ukoll ġew ikkunsidrati biex jiġi ddeterminat il-profil tas-sigurtà (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni b'Oncaspar (osservati f'mill-inqas 2 studji bi frekwenza ta' >10%) inkludew: żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-demem, titwil fil-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv, ipertrigliceridemija, iperglicemija, u newtopenija bid-deni.

L-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni b'Oncaspar (ta' grad 3 jew 4) osservati fi studji DFCI 11-001 u AALL07P4 bi frekwenza ta' >5% inkludew: żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-demem, newtopenija bid-deni, iperglicemija, żieda fil-lipase u pankreatite.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi tagħhom huma rrapportati f'Tabella 1. Il-frekwenzi huma definiti mill-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati bit-terapija b'Oncaspar

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA standard	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni: Infezzjonijiet, sepsis
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna: Newtropenija bid-deni
	Komuni: Anemija, koagulopatija
	Mhux magħruf: Insuffiċjenza tal-mudullun
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni ħafna: Sensittività eċċessiva, urtikarja, reazzjoni anafilattika
	Mhux magħruf: Xokk anafilattiku
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna: Tnaqqis fl-aptit, iperglicemija
	Komuni: Iperlipidemija, iperkolesterolemija
	Mhux magħruf: Ketoacidożi dijabetika, ipoglicemija
Disturbi psikjatriċi	Mhux magħruf: Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni: Aċċessjoni, newropatija tal-moviment periferali, sinkope
	Rari: Sindrome ta' lewkoencefalopatija riversibbli posterjuri
	Mhux magħruf: Ngħas, roġħda*
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna: Emboliżmu**
	Komuni: Trombożi***
	Mhux magħruf: Inċident ċerebrovaskulari, emorraġija, trombożi saġġitali tas-sinus superjuri
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni: Ipossija
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna: Pankreatite, dijarea, uġiġħ addominali, dardir
	Komuni: Rimettar, stomatite, axxite
	Rari: Pankreatite nekrotizzanti, pankreatite emorraġika
	Mhux magħruf: Pankreatite psewdoċista, parotite*
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni: Epatotossiċità, fwied li jkun fih ix-xaħam
	Rari: Nekrozi epatika, suffejra, kolestaži, insuffiċjenza epatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna: Raxx
	Mhux magħruf: Nekrolisi epidermali tossika*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni: Uġiġħ fl-estremittajiet
	Mhux magħruf: Osteonekrozi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux magħruf: Insuffiċjenza renali akuta*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux magħruf: Deni

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA standard	Reazzjoni avversa
Investigazzjonijiet	Komuni hafna: Tnaqqis fil-piż, ipoalbuminemija, zieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase, ipertrigliceridemija, tnaqqis fil-fibrinogen fid-demmm, zieda fil-lipase, zieda fl-amylase, titwil fil-ħin ta' thromboplastin parzjali attiv, zieda fil-bilirubina fid-demmm
	Komuni: Titwil fil-ħin ta' prothrombin, zieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, ipokalemija, zieda fil-kolesterol fid-demmm, ipofibrinogenemija, zieda fil-gamma-glutamyl transferase
	Mhux magħruf: Zieda tal-urea fid-demmm, antikorpi anti-pegaspargase, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, iperammonemija

*Reazzjonijiet avversi osservati b'asparaginases oħrajn fil-klassi

**Każijiet ta' emboliżmu fil-pulmun, trombożi fil-vini, membru bi trombożi fil-vini, u tromboflebite superficjali ġew osservati f'DFCI 11-001

***Tifsira: Trombożi tas-CNS

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew osservati f'assoċjazzjoni mat-terapija b'asparaginase. Għalkemm ma ġewx assoċjati speċifikament mal-użu ta' pegaspargase, jistgħu jseħhu bl-użu ta' Oncaspar:

Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika

Oncaspar jista' jikkawża majelosoppressjoni minn hafifa sa moderata, u t-tliet tipi kollha ta' ċelluli tad-demmm jistgħu jiġu affettwati.

Madwar nofs l-emorraġġi serji u trombożijiet kollha jaffettwaw il-vini ċerebrali u jistgħu jwasslu għal, eż., puplesija, aċċessjoni, uġiġħ ta' ras jew li wiehed jintilef minn sensih.

Disturbi fis-sistema nervuża

Oncaspar jista' jikkawża disfunzjonijiet fis-sistema nervuża ċentrali, li jidhru bħala konvulzjonijiet, u b'mod inqas frekwenti, stat konfużjonali u nġhas (koxxjenza indebolita b'mod hafif).

F'każijiet rari, jista' jseħh sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS).

F'każijiet rari hafna, ġiet deskritta roġħda hafifa fis-swaba'.

Disturbi gastro-intestinali

Madwar nofs il-pazjenti jiżviluppaw reazzjonijiet gastro-intestinali minn ħfief sa moderati bħal nuqqas ta' aptit, dardir, rimettar, bugħawwieġ addominali, dijarea u telf ta' piż.

Pankreatite akuta tista' sseħh b'mod komuni. Kien hemm rapporti iżolati ta' formazzjoni ta' psewdoċesti (sa erba' xhur wara l-aħħar kura).

Pankreatite emorraġika jew nekrotizzanti sseħh b'mod rari. Każ wiehed ta' pankreatite flimkien ma' parotite akuta fl-istess ħin ġie deskritt bil-kura b'-Lasparaginase. F'każijiet individwali, ġiet irrappurtata pankreatite emorraġika jew nekrotizzanti b'riżultat fatali.

Amylase fis-serum jista' jiżjed matul u wkoll wara l-konklużjoni tat-terapija b'Oncaspar.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Insuffiċjenza tal-kliwi akuta tista' tiżviluppa f'każijiet rari matul il-kura b'korsijiet li jkun fihom L-asparaginase.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jidhru fuq il-ġilda. Każ wiehed ta' nekroliżi epidermali tossika (sindrome ta' Lyell) ġie deskritt f'assoċjazzjoni ma' L-asparaginase.

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Tibdil fil-funzjoni tal-frixa pankreatika endokrinali jiġi osservat b'mod komuni u jidher l-aktar fil-forma ta' metabolizmu anormali tal-glucose. Kemm ketoacidozi dijabetika kif ukoll iperglicemija iperosmolari ġew deskritti, li ġeneralment jirrispondu għal għoti ta' insulina.

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Bidla fil-livelli tal-lipidi fis-serum ġiet osservata u bidliet fil-livelli tal-lipidi fis-serum, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet mingħajr sintomi kliniċi, huma komuni ħafna.

Żieda tal-urea fis-serum isseħħ regolarment, hi indipendenti mid-doża u kwazi dejjem tkun sinjal li jindika żbilanċ metaboliku prerenali.

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Id-deni jista' jseħħ wara l-injezzjoni, li normalment jgħaddi b'mod spontanju.

Disturbi fis-sistema immuni

Antikorpi speċifiċi għal pegaspargase ġew osservati; b'mod mhux komuni ġew assoċjati ma' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Ġew osservati wkoll antikorpi newtralizzanti li tnaqqas l-effikaċja klinika.

Waqit it-terapija jistgħu jseħħu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għal Oncaspar, inkluż anafilassi ta' theddida għall-ħajja, angjoedema, neħha fix-xufftejn, neħha fl-għajnejn, eritema, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, bronkospażmu, dispnea, ħakk u raxx (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Tibdil fil-parametri tal-fwied hu komuni. Żieda tat-transaminases fis-serum li hi indipendenti mid-doża, u bilirubina fis-serum jiġu osservati b'mod komuni.

Fwied xaħmi jista' jiġi osservat b'mod frekwenti ħafna. Kien hemm rapporti rari ta' kolestasi, icterus, nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied b'riżultat fatali.

Indeboliment fis-sintesi tal-proteini jista' jwassal għal tnaqqis fil-proteini tas-serum. Kien hemm tnaqqis indipendenti mid-doża tal-albumina fis-serum fil-maġġoranza tal-pazjenti matul il-kura.

It-tipi tar-reazzjonijiet avversi b'Oncaspar huma simili għal dawk osservati b'native non-pegylated L-asparaginase (eż., native *E. coli* asparaginase).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali ġew irrapportati b'Oncaspar. Wara doża eċċessiva, ġew osservati żieda fl-enzimi tal-fwied, raxx u iperbilirubinemija. M'hemm l-ebda kura farmakoloġika speċifika għad-doża eċċessiva. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u jiġu mmaniġġjati b'mod xieraq b'kura sintomatika u ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antineoplastiċi u immunomodulanti, mediċini antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XX24

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' L-asparaginase hu l-qsim enzimatiċu tal-amino acid L-asparagine f'aspartic acid u ammonia. In-nuqqas ta' L-asparagine fid-demm jirriżulta fl-inibizzjoni tas-sintesi tal-proteini, sintesi tad-DNA u sintesi tal-RNA, speċjalment fi blasts tal-lewkimja li ma jkunux kapaċi jissintetizzaw L-asparagine, u b'hekk jgħaddu minn apoptożi.

B'kuntrast ma' dan, iċ-ċelluli normali huma kapaċi jissintetizzaw L-asparagine u jigu affettwati inqas mit-tnaqqis mgħaġġel tiegħu matul il-kura bl-enzima L-asparaginase. Il-pegilazzjoni ma tibdilx il-proprietajiet enzimatiċi ta' L-asparaginase, iżda tinfluwenza l-farmakokinetika u l-immunogeniċità tal-enzima.

Effetti farmakodinamiċi

Effett antilewkimiku ta' L-asparaginase hu relatat ma' tnaqqis sostnut ta' L-asparagine fid-demm u fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF, cerebrospinal fluid). L-effett farmakodinamiku (PD, pharmacodynamic) ta' Oncaspar ġie evalwat wara l-ġhota ġol-muskoli (Studju CCG-1962) u ġol-vini (AALL07P4).

Fi Studju CCG-1962, l-effett PD ta' Oncaspar ġie evalwat permezz ta' kejl serjali ta' asparagine fis-serum (n=57) u fis-CSF (n=50) ta' pazjenti pedjatriċi li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba b'ALL ta' riskju standard, li rċiew tliet doži ta' Oncaspar ġol-muskoli (2,500 Unità/m² BSA), injezzjoni matul il-fażi ta' kura ta' induzzjoni u injezzjoni oħra f'kull fażi matul iż-żewġ fażijiet ta' kura mdewma ta' intensifikazzjoni. Tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' asparagine fis-serum kien evidenti sa Jum 4 wara l-ewwel doża tal-Induzzjoni u laħaq minimu apparenti sa Jum 10 wara d-doża. Konċentrazzjonijiet ta' asparagine fis-serum ta' madwar 1 µM damu għal madwar 3 ġimġhat. Il-konċentrazzjoni ta' asparagine waqgħet għal <3 µM meta l-attività ta' asparaginase kienet >0.1 U/ml. Asparagine fis-CSF ta' 2.3 µM qabel it-trattament waqa' għal 1.1 µM f'Jum 7 u 0.6 µM f'Jum 28 tal-Induzzjoni (ara Effikaċja klinika u sigurtà).

Fi Studju AALL07P4, l-effett PD ta' Oncaspar ġie evalwat f'47 individwu evalwabbli b'ALL prekursor B ta' riskju għoli li ngħataw doži ġol-vini ta' Oncaspar 2,500 U/m² BSA matul il-fażijiet ta' Induzzjoni u Konsolidazzjoni. Il-konċentrazzjonijiet ta' L-asparagine fil-plażma tnaqqsu għal ammont inqas mil-limitu ta' kwantifikazzjoni tal-assaġġ fi żmien 24 siegħa wara l-Induzzjoni u l-ewwel doża ta' Konsolidazzjoni ta' Oncaspar, u dan it-tnaqqis ġie sostnut għal madwar ġimagħtejn. Il-konċentrazzjonijiet ta' asparagine fis-CSF tnaqqsu sa Jum 4 wara d-doża tal-Induzzjoni, fil-biċċa l-kbira baqgħu ma kinux traċċabbli sa Jum 18 wara d-dożaġġ.

Abbażi tar-riżultati minn dawn iż-żewġ studji, ingħatat doża BSA ta' 2,500 U/m² ta' Oncaspar ġol-muskoli (CCG-1962) u ġol-vini (AALL07P4) li tipprovdni manteniment tat-tnaqqis ta' L-asparagine għal madwar ġimagħtejn wara d-dożaġġ.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Oncaspar ġew evalwati fuq il-baži ta' tliet studji kliniċi bl-użu ta' Oncaspar (soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni) fil-kura primarja ta' ALL: Studju CCG-1962 f'pazjenti b'ALL ta' riskju standard; Studju AALL07P4 f'pazjenti b'ALL ta' riskju għoli; fi Studju DFCI 11-001 kien hemm reġistrati pazjenti b'ALL kemm standard u kemm ta' riskju għoli.

L-effikaċja ta' Oncaspar f'ALL f'pazjenti b'mard li jirkadi/refrattorju u bi storja medika ta' reazzjoni allergika klinika fil-passat għal native *E. coli* L-asparaginase kienet ibbażata fuq grupp ta' 94 pazjent minn sitt studji open-label [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 and ASP-001C/003C].

Kura Primarja (Pazjenti b'ALL mhux sensitiva zżejjed għal native *E. coli* L-asparaginase)

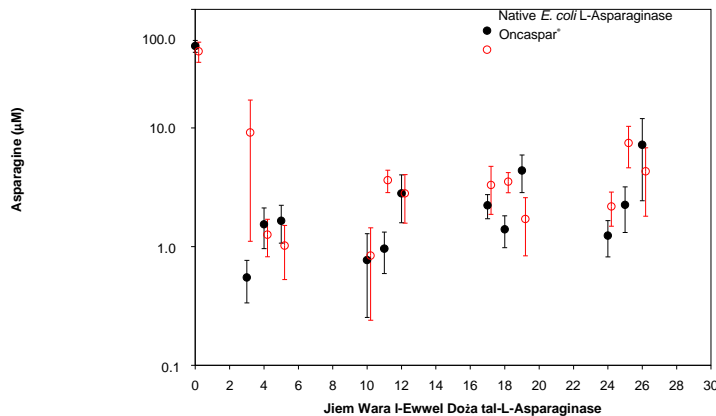
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Oncaspar ġew evalwati fi studju open-label, multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv (Studju CCG-1962). F'dan l-istudju, 118-il pazjent pedjatriku li kellhom bejn sena u 9 snin, li kellhom ALL ta' riskju standard li ma gietx ikkurata fil-passat, intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal Oncaspar jew native *E. coli* L-asparaginase bħala parti minn terapija kombinata. Oncaspar ingħata ġol-muskoli f'doża ta' 2,500

Unità/m² BSA f'Jum 3 tal-Faži ta' induzzjoni li damet 4 ġimghat, u f'Jum 3 ta' kull waħda miż-żewġ fażijiet li damu 8 ġimghat, ta' Intensifikazzjoni Mdewma (Delayed Intensification (DI)). Native *E. coli* L-asparaginase ingħata ġol-muskoli f'doża ta' 6,000 Unità/m² BSA tliet darbiet fil-ġimgha għal total ta' 9 doži matul l-induzzjoni u total ta' 6 doži matul kull faži ta' intensifikazzjoni mdewma.

Id-determinazzjoni primarja tal-effikaċja kienet ibbażata fuq id-dimostrazzjoni ta' tnaqqis simili ta' asparagine (kobor u tul ta' żmien) fil-partijiet tal-istudju dwar Oncaspar u native *E. coli* L-asparaginase. L-għan speċifikat tal-protokoll kien il-kisba ta' tnaqqis ta' asparagine għal konċentrazzjoni fis-serum ta' ≤1 μM. Il-proporzjon ta' pazjenti b'dan il-livell ta' tnaqqis kien simili bejn iż-żewġ partijiet tal-istudju matul 3 it-fażijiet kollha tal-kura fil-punti ta' żmien speċifikati fil-protokoll.

Fil-fażijiet kollha tal-kura, il-konċentrazzjonijiet ta' asparagine fis-serum naqsu fi żmien 4 jjiem mill-ewwel doża ta' asparaginase fil-faži ta' kura, u baqgħu baxxi għal madwar 3 ġimghat kemm għall-parti tal-istudju dwar Oncaspar kif ukoll għal dik dwar native *E. coli* L-asparaginase. Il-konċentrazzjonijiet ta' asparagine fis-serum matul il-faži ta' induzzjoni qed jintwerew f'Figura 1. L-andament tat-tnaqqis ta' asparagine fis-serum fiż-2 fażijiet ta' intensifikazzjoni mdewma huma simili għall-andament ta' tnaqqis ta' asparagine fis-serum fil-faži ta' induzzjoni.

Figura 1: Il-medja (± żball standard) ta' asparagine fis-serum matul il-faži ta' induzzjoni ta' Studju CCG-1962



Nota: Oncaspar (2,500 Unità/m² BSA ġol-muskoli) ingħata f'Jum 3 tal-faži ta' induzzjoni li damet 4 ġimghat. Native *E. coli* L-asparaginase (6,000 Unità/m² BSA ġol-muskoli) ingħata 3 darbiet fil-ġimgha għal total ta' 9 doži matul l-induzzjoni.

Il-konċentrazzjonijiet ta' CSF asparagine ġew stabbilliti f'50 pazjent matul il-faži ta' induzzjoni. CSF asparagine naqas minn konċentrazzjoni medja qabel il-kura ta' 3.1 μM għal 1.7 μM f'Jum 4 ± 1 u 1.5 μM f'25 ± 1 jjiem wara l-għoti ta' Oncaspar. Dawn ir-riżultati kienu simili għal dawk osservati fil-parti tal-istudju dwar il-kura b'native *E. coli* L-asparaginase.

Sopravivenza mingħajr avvenimenti (Event-free survival, EFS)) għall-partijiet tal-istudju dwar Oncaspar u native *E. coli* L-asparaginase qed tintwera fil-qosor f'Tabella 2. Studju CCG-1962 ma kienx mahsub biex jiġi evalwat differenzi fir-rati ta' EFS.

Tabella 2: Rata ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti wara 3, 5 u 7 snin (Studju CCG-1962)

	Oncaspar	native <i>E. coli</i> L-asparaginase
Rata ta' EFS wara 3 Snin, % (95% CI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Rata ta' EFS wara 5 Snin, % (95% CI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Rata ta' EFS wara 7 Snin, % (95% CI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Fi Studju CCG-1962, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu infezzjonijiet, li jinkludu żewġ infezzjonijiet ta' theddida għall-ħajja (pazjent 1 f'kull parti tal-istudju). B'mod ġenerali, l-inċidenza u t-tip ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 u 4 kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Żewġ pazjenti fil-parti tal-istudju dwar Oncaspar kellhom reazzjonijiet allergiċi matul l-Intensifikazzjoni Mdewma (Delayed Intensification (DI)) DI #1 (reazzjoni allergika ta' Grad 1 u horriqija ta' Grad 3).

Twettaq studju pilota li sar għal pazjenti li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba li kellhom minn sena sa <31 sena b'ALL prekursor B ta' riskju għoli (Studju AALL07P4). Dan kien studju open label ikkontrollat li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali li qabbel prodott ta' asparaginase pegilat investigazzjonali ma' Oncaspar bħala komponent ta' kimoterapija b'ħafna mediċini fil-kura primarja ta' ALL. Il-kriterji taċ-ċelluli tad-demem bojod (white blood cells, WBC) kienu: a) Età 1-10 snin: $WBC \geq 50,000/\mu L$; b) Età 10-30 sena: Kwalunkwe WBC; ċ) Terapija bi steroidi fil-passat: Kwalunkwe WBC. Il-pazjenti ma thallewx li jkollhom kimoterapija ċitotossika fil-passat, bl-eċċezzjoni ta' steroidi u cytarabine għal got-teka. Total ta' 166 pazjent ġew irreġistrati f'dan l-istudju; 54 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal kura b'2,500 U/m² BSA Oncaspar u 111-il pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu l-prodott b'asparaginase pegilat investigazzjonali. Oncaspar ingħata ġol-vini f'-doża ta' 2,500 Unità/m² BSA matul il-fażijiet tal-Induzzjoni, Konsolidazzjoni, Intensifikazzjoni Mdewma, u Manteniment Interim f'pazjenti b'ALL ta' riskju għoli li kienu qed jirċievu terapija Berlin-Frankfurt-Münster imtejba. Il-perċentwal ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'Oncaspar bi stat negattiv evalwabbli tal-marda residwali minimali (MRD, minimal residual disease) (<0.1% ċelloli ta' lewkimja fil-mudullun) f'Jum 29 tal-Induzzjoni kien 80% (40/50). Wara 4 snin, l-EFS u s-sopravivenza globali (overall survival, (OS)) għall-parti tal-istudju dwar il-kura b'Oncaspar kienu 81.8% [95% CI 62.9-91.7%] u 90.4% [95% CI 78.5-95.9%], rispettivament. B'kollox, fil-grupp li kien qed jirċievi Oncaspar, ir-rata tal-grad kollha ta' sensitività eċċessiva kienet 5.8%, reazzjonijiet anafilattiċi kienu 19.2%, u pankreatite kienet 7.7%. Newtrogenija bid-deni ta' Grad 3 jew oġhla kienet 15.4%.

Studju DFCI 11-001, imwettaq mill-Istitut tal-Kanċer Dana-Farber (DFCI, Dana-Farber Cancer Institute) huwa studju multicentriku kkontrollat b'mod attiv, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali u li bħalissa għadu għaddej, ta' prodott ta' asparaginase pegilat investigazzjonali li jingħata ġol-vini kontra Oncaspar, fit-tfal u fl-adolexxenti ta' età bejn 1 u <22 sena li għadha kif saritilhom dijanjosi ta' ALL li qed tiġi kkurata b'sinsla terapewtika tal-konsorzju ALL tad-DFCI. Total ta' 239 pazjent ntgħażlu b'mod każwali, li minnhom 237 ġew ikkurati bil-mediċina tal-istudju (146 irġiel u 91 nisa), u minn dawn, 119-il pazjent (115 b'dijanjosi ta' ALL) ġew ikkurati b'Oncaspar 2,500 U/m². It-trattament ingħata waqt l-Induzzjoni (Jum 7), u mbagħad kull ġimagħtejn għal total ta' 30 ġimgħa wara t-terapija tal-Induzzjoni. L-għażla b'mod każwali tal-pazjenti giet stratifikata abbażi tal-grupp tar-riskju (riskju standard/għoli/għoli ħafna), li jinkludi ALL kemm taċ-ċellola B u kemm taċ-ċellola T. Il-perċentwal ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'Oncaspar b'MRD ta' Induzzjoni tat-Tarf il-Baxx (<0.001 marda traċċabbli) f'Jum 32 kien 87.9% (80/91). L-EFS ta' sena kienet 98.0 [95% CI 92.3, 99.5]; l-OS ta' sena kienet 100 [95% CI 100, 100] f'dan l-istudju.

Pazjenti b'ALL b'sensittività eċċessiva għal native *E. coli* L-asparaginase

Sitt studji open-label evalwaw Oncaspar f'mard ematoloġiku li jirkadi/refrattorju. F'dawn l-istudji, total ta' 94 pazjent b'dijanjosi ta' ALL, bi storja medika ta' reazzjoni allergika klinika fil-passat għal native *E. coli* L-asparaginase ġew esposti għal Oncaspar. Pazjent wiehed rċieva doži ta' Oncaspar ta' 250 u 500 Unità/m² BSA ġol-vini. Il-pazjenti li kien fadal ġew ikkurati b'doża ta' 2,000 jew 2,500 U/m² BSA mogħtija ġol-muskoli jew ġol-vini. Il-pazjenti rċievu Oncaspar bħala mediċina waħidha jew flimkien ma' kimoterapija b'ħafna mediċini. B'kollox, minn ħames studji analizzati, ibbażat fuq 65 pazjent b'ALL esposti għal Oncaspar bl-użu tal-oġhla rispons terapewtika matul l-istudju kollu, remissjoni kompleta giet osservata fi 30 pazjent (46%), remissjoni parzjali f'7 pazjenti (11%) u t-titjib ematoloġiku f' pazjent 1 (2%). Fl-istudju l-ieħor, b'29 pazjent b'ALL u b'sensittività eċċessiva, esposti għal Oncaspar, 11-il pazjent ġew evalwati għal rispons matul l-induzzjoni. Minn dawn, 3 pazjenti (27%) kisbu remissjoni kompleta, pazjent 1 (9%) kellu remissjoni parzjali, pazjent 1 (9%) kellu titjib ematoloġiku u 2 pazjenti (18%) kellhom effikaċja terapewtika. L-effikaċja terapewtika giet definita bħala titjib kliniku li ma ssodisfax il-kriterji għal riżultati oħrajn ta' benefiċċju. Matul il-fażi ta' manteniment, 19-il pazjent ġew evalwati, bi 17-il pazjent (89%) li kisbu remissjoni kompleta, u pazjent 1 (5%) b'effikaċja terapewtika.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

It-tagħrif farmakokinetiku ta' Oncaspar kien ibbażat fuq attività ta' asparaginase mkejla b'assaġġ enzimatiċu wara l-ghoti ġol-muskoli (CCG-1962) u ġol-vini (AALL07P4, DFCI 11-001).

Fi Studju CCG-1962, l-attività ta' asparaginase medja laħqet valur massimu ta' 1 U/ml f' Jum 5 wara l-injezzjoni. Il-half-life medja wara l-assorbiment mis-sit tal-injezzjoni kienet 1.7 jiem u l-half-life tal-eliminazzjoni kienet 5.5 jiem. Il-volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss u t-tneħħija kienu stmati li huma 1.86 l/m² u 0.169 l/m² kuljum, rispettivament.

Fi Studju AALL07P4, il-parametri PK wara doża waħda ta' 2,500 U/m² ġol-vini waqt l-Induzzjoni ġew ikkalkolati permezz ta' analiżi PK nonkompartamentali minn kampjuni sekwenzjali tal-plażma u huma murija f' Tabella 3 (ara sezzjoni 5.1). Is-C_{max} u l-AUC ta' Oncaspar kellhom tendenzi aktar baxxi fl-irġiel, f' individwi b' BMI oghla, u f' individwi >10 snin. Matul l-Induzzjoni, wara doża waħda ġol-vini ta' Oncaspar 2,500 U/m², l-attività ta' asparaginase ≥0.1 U/ml kienet sostnuta sa 18-il jum wara d-doża f' 95.3% tal-individwi.

Tabella 3: Parametri Farmakokinetiċi Wara Doża Waħda ta' Oncaspar Ġol-Vini ta' 2,500 U/m² BSA Waqt l-Induzzjoni (N=47; Studju AALL07P4)

Parametri PK	Medja Aritmetika (SD)
C _{max} (mU/ml)*	1638 (459.1)
T _{max} (sighat)*	1.25 (1.08, 5.33) [†]
AUC _{0-t} (mU·jum/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mU·jum/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (jum) [‡]	5.33 (2.33)
CL (L/jum) [‡]	0.2152 (0.1214)
V _{ss} (L) [‡]	1.95 (1.13)

* N=47 individwu evalwabbli.

[†] Medjan (1-10, id-90 perċentil).

[‡] N=46 individwu evalwabbli.

Fi Studju DFCI 11-001, twettqu valutazzjonijiet tal-attività ta' asparaginase wara doża waħda ta' Oncaspar ġol-vini ta' 2,500 U/m² BSA waqt l-Induzzjoni, u kull ġimagħtejn waqt il-perjodu ta' wara l-Induzzjoni (ara sezzjoni 5.1). Waqt l-Induzzjoni, l-attività ta' asparaginase fil-plażma ≥0.1 U/ml kienet sostnuta fi 93.5% tal-individwi 18-il jum wara l-ghoti. Waqt il-fażi ta' wara l-induzzjoni, l-aktar punt baxx (livell minimu) tal-attività ta' asparaginase fuq 0.4 U/ml kien sostnut f' 100% tal-individwi minn Ġimgħa 7 sa Ġimgħa 25. Dawn ir-riżultati jindikaw li, meta Oncaspar 2,500 U/m² BSA jingħata bhala doża waħda u ripetuta kull ġimagħtejn, attività ta' asparaginase klinikament rilevanti tkun sostnuta matul l-intervall tad-dożaġġ sħiħ (jiġifieri, ġimagħtejn).

Pazjenti b'ALL li ġew iddijanostikati għall-ewwel darba, irċievew injezzjoni waħda ġol-muskoli ta' Oncaspar (2,500 U/m² BSA) jew native asparaginase minn *E. coli* (25,000 U/m² BSA) jew minn *Erwinia* (25,000 U/m² BSA). Il-half-life tal-eliminazzjoni ta' Oncaspar mill-plażma kienet itwal b'mod statistikament sinifikanti (5.7 jiem) mill-half-lives tal-eliminazzjoni mill-plażma tan-native asparaginases minn *E. coli* (1.3 jiem) u *Erwinia* (0.65 jiem). Il-mewt immedjata taċ-ċelluli ta' ċelluli lewkimiċi *in vivo*, imkejla minn fluworexxenza b'rhodamine, kienet l-istess għat-tliet preparazzjonijiet ta' L-asparaginase.

Il-pazjenti b'ALL b'diversi episodji ta' rikaduti ġew ikkurati jew b'Oncaspar jew b'native asparaginase minn *E. coli* bhala parti minn terapija ta' induzzjoni. Oncaspar ingħata ġol-muskoli f' doża ta' 2,500 U/m² BSA f'jiem 1 u 15 tal-induzzjoni. Il-medja tal-half-life ta' Oncaspar fil-plażma kienet ta' 8 ijiem f'pazjenti mingħajr sensitività eċċessiva (AUC 10.35 U/ml/jum), u 2.7 ijiem f'pazjenti b'sensitività eċċessiva (AUC 3.52 U/ml/jum).

Popolazzjonijiet speċifiċi

L-istudji kkontrollati ma kinux imfassla biex jevalwaw b'mod formali il-farmakokinetiċi ta' Oncaspar f'popolazzjonijiet speċifiċi. Evalwazzjoni farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' Oncaspar ibbażata fuq data miksuba minn Studju AALL07P4 (ġol-vini), DFCI 11-001 (ġol-vini), u CCG-1962 (ġol-muskoli) sabet li t-nehħija (lineari u saturabbli) żdiedet b'mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali għall-BSA u l-volum tad-distribuzzjoni żdiedet b'mod kemm kemm aktar proporzjonali għall-BSA. Ma ġew identifikati l-ebda differenzi statistikament sinifikanti fil-karatteristiċi PK bejn individwi rġiel u nisa f'din l-analiżi.

L-impatt ta' indeboliment tal-kliewi u tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' Oncaspar ma ġiex evalwat. Billi pegaspargase hu proteina b'piż molekulari għoli, ma jiġix eliminat mill-kliewi, u mhi mistennija l-ebda bidla fil-farmakokinetika ta' Oncaspar f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Billi l-enzimi proteolitici responsabbli għall-metabolizmu ta' Oncaspar huma mqassma b'mod uniformi fit-tessuti, ir-rwol preċiż tal-fwied mhux magħruf: madankollu, kwalunkwe tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied mhux mistenni li jikkawża problemi rilevanti kliniċi fl-użu ta' Oncaspar.

M'hemmx dejta disponibbli għal pazjenti anzjani.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-komparabilità mhux klinika farmakokinetika/farmakodinamika bejn iż-żewġ forom farmaċewtiċi ta' Oncaspar, soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni, u trab għal soluzzjoni, intweriet fil-klieb wara dożi waħidhom u ripetuti (500 U/kg), permezz tar-rotta ġol-vini. L-istudji msemminja hawn taht twettqu fuq il-formulazzjoni tas-soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Tossiċità akuta

Dożi għoljin hafna biss ta' pegaspargase mogħtija lill-ġrieden minn ġol-peritonew (i.p.) bhala doża waħda (25,000 – 100,000 U/kg ta' piż tal-ġisem) ikkawżaw il-mewt ta' 14% tal-ġrieden kollha kkurati. Epatotossiċità hafifa ġiet osservata bl-istess dożi. L-avvenimenti avversi kienu telf ta' piż tal-ġisem, piloerezzjoni u attivitá mnaqqsa. Tnaqqis fil-piż tal-milsa jista' jkun sinjal ta' effett immunosoppressiv potenzjali tal-kura.

Pegaspargase ġie ttollerat tajjeb kemm fil-firien kif ukoll fil-klieb meta mogħti ġol-vina f'dożi uniċi sa 500 U/kg piż tal-ġisem.

Tossiċità minn dożi ripetuti

Studju fil-firien li dam 4 ġimgħat, ikkurati b'doża ta' 400 U/kg/jum ta' pegaspargase ġol-peritonew wassal għal tnaqqis fil-konsum tal-ikel u l-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll.

Studju, li dam 3 xhur, dwar pegaspargase, f'dożi sa 500 U/kg ġol-peritonew jew ġol-muskoli fil-ġrieden, irriżulta f'bidliet epatoċellulari żgħar biss fl-oġhla doża ġol-peritonew.

Soppressjoni temporanja fiż-żieda tal-piż tal-ġisem u tnaqqis temporanju fl-għadd totali tal-lewkoċiti ġew osservati fil-klieb li kienu kkurati b'doża ta' 1,200 U/kg ta' pegaspargase kull ġimgħa għal ġimgħtejn. Żieda fl-attività ta' serum glutamic pyruvic transaminase seħħet ukoll f'wieħed minn erbat iklieb.

Immunogeniċità

Ma ġie osservat l-ebda rispons immunogeniku fi studju fil-ġrieden li dam 12-il ġimgħa li fih pegaspargase ingħata kull ġimgħa fid-doża ta' 10.5 U/ġurdien ġol-muskoli jew ġol-peritonew.

Tossiċità riproduttiva

Ma sarux studji bi pegaspargase dwar tossiċità riproduttiva.

Studji dwar embrijotossiċità b'L-asparaginase wrew evidenza ta' potenzjal teratoġeniku f'firien ikkurati minn jum 6 sa 15 tat-tqala b'livell ta' Ebda Effett Osservat (No Observed Effect Level)

(NOEL)) għal effetti teratoġeniċi f' doża ta' 300 U/kg ġol-vini. Fil-fniek, doži ta' 50 jew 100 U/kg ġol-vini f'jiem 8 u 9 tat-tqala, ikkawżaw feti vijabbli b'malformazzjonijiet kongenitali: l-ebda NOEL ma ġie stabbilit Malformazzjonijiet multipli u effetti embrijoletali ġew osservati b'doži fil-medda terapewtika. Ma twettqux investigazzjonijiet dwar l-effett fuq il-fertilità u l-iżvilupp perinatali u wara t-twelied.

Karċinogeniċità, mutageniċità, fertilità

Ma sarux investigazzjonijiet fit-tul dwar il-karċinogeniċità jew studji dwar l-effett fuq il-fertilità fl-annimali b'pegaspargase.

Pegaspargase ma kienx mutageniku fit-test Ames bl-użu ta' razez ta' *Salmonella typhimurium*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Sucrose
Sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura taħt 25°C. Minn aspett mikrobijoloġiku, ħlief jekk il-metodu tar-rikostituzzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna huma r-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C. Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu u ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asettingati kkontrollati u vverifikati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C).
Tagħmlux fil-friza.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit u dilwit, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett tal-ħgieg taż-żnied ta' Tip I b'tapp tal-chlorobutyl elastomer, magħluq b'sigill flip-off tal-aluminju ta' 20 mm, li jkun fih 3,750 U ta' pegaspargase.

Daqs tal-pakkett ta' 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali jista' jikkawża irritazzjoni malli jkun hemm kuntatt miegħu. Għalhekk, it-trab għandu jiġi mmaniġġjat u mogħtija b'kawtela partikulari. Il-ġbid man-nifs tal-fwar u kuntatt mal-ġilda u l-membrani mukużi, speċjalment l-għajnejn, irid jiġi evitat; jekk il-prodott mediċinali jiġi f'kuntatt mal-għajnejn, ġilda jew malmembrani mukużi, laħlah immedjatament b'ħafna ilma għal mill-inqas 15-il minuta.

Oncaspar għandu jingħata minn ġol-vini jew ġol-muskoli wara r-rikostituzzjoni tal-prodott. It-trab irid jiġi b'5.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet qabel l-għoti (ara sezzjoni 4.2).

Istruzzjonijiet għall-immaniġġjar

1. L-istaff għandu jiġi mħarreg dwar kif jimmaniġġja u jittrasferixxi l-prodott (impjegati tqal għandhom jiġu esklużi milli jaħdmu b'dan il-prodott mediċinali).
2. It-teknika assetika trid tintuża.
3. Il-proċeduri għall-immaniġġjar kif suppost għal sustanzi antineoplastiċi għandhom jiġu osservati.
4. L-użu ta' ingwanti li jintremew wara li jintużaw u lbies protettiv hu rakkomandat meta wieħed jimmaniġġja Oncaspar.
5. L-affarijiet kollha li jintużaw biex tingħata l-mediċina, li jinkludu ingwanti, għandhom jitpoġġew f'boroż tal-iskart li jkunu magħmulin apposta għal oġġetti ta' riskju għoli, li wara jinħarqu f'temperaturi għoljin.

Rikostituzzjoni

1. 5.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet jiġu injettati fil-kunnett billi tuża siringa u labra ta' daqs 21.
2. Il-kunnett għandu jiddawwar bil-mod sakemm it-trab jiġi rikostitwit.
3. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha frak li jidher. Tużax jekk is-soluzzjoni rikostitwita tkun imċajpra jew jekk ikun ifforma l-frak. Iċċaqlaqx bis-saħħa.
4. Is-soluzzjoni għandha tintuża fi żmien 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni, meta tinħażen f'temperatura taħt 25°C.

Għoti

1. Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu eżaminati għal frak qabel ma jingħataw. Għandha tintuża biss soluzzjoni li tkun ċara, mingħajr kulur, u li jkunx fiha frak li jidher.
2. Il-prodott mediċinali għandu jingħata minn ġol-vini jew ġol-muskoli. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata bil-mod.
Għall-injezzjoni ġol-muskoli, il-volum m'għandux jaqbeż 2 ml fit-tfal u fl-adolexxenti, u 3 ml fl-adulti.
Għall-għoti ġol-vini, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni ta' 5% glucose.
Is-soluzzjoni dilwita tista' tingħata fuq perjodu ta' minn siegħa sa sagħtejn flimkien ma' infużjoni li tkun diġà għaddejja ta' jew sodium chloride 9 mg/ml jew 5% glucose. Tagħtix permezz ta' infużjoni prodotti mediċinali oħra minn ġol-istess linja ġol-vini matul l-għoti ta' Oncaspar (ara sezzjoni 4.2).
Wara d-dilwizzjoni, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen f'temperatura ta' 2°C -8°C għal sa 48 siegħa (ara sezzjoni 6.3).

Rimi

Oncaspar hu biex jintuza darba biss. Kull fdal ta' prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1070/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Jannar, 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franza

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju ta' effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex jiddefinixxi aktar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Oncaspar f'pazjenti b'lewkimja limfoblastika akuta li tkun giet iddjanjostikata għall-ewwel darba, l-MAH għandu jissottometti r-rizultati ta' Studju CAALL-F01, studju dwar koorti, multiċentriku u prospettiv, li evalwa Oncaspar użat fil-kura primarja ta' tfal u adolexxenti b'ALL, flimkien ma' kimoterapija b'diversi medicini.</p> <p>Ir-rapport dwar l-istudju kliniku għandu jiġi sottomess sa:</p>	<p>22 ta' Settembru 2027</p>

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Oncaspar 750 U/ml trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni
pegaspargase

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 3,750 U ta' pegaspargase.
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni fih 750 U ta' pegaspargase (750 U/ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Disodium phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride,
sucrose, u sodium hydroxide u hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni
Kunjett 1 bi 3,750 U ta' pegaspargase.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini jew ġol-muskoli.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Twissija: istruzzjonijiet speċjali għall-immaniġġjar (ara l-Fuljett ta' Tagħrif).

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1070/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Oncaspar 750 U/ml trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.
pegaspargase
Għal użu għal ġol-vini jew ġol-muskoli.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot.

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

3,750 U

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Oncaspar 750 U/ml trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni pegaspargase

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Oncaspar u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Oncaspar
3. Kif jingħata Oncaspar
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Oncaspar
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Oncaspar u għalxiex jintuza

Oncaspar fih pegaspargase, li hi enzima (asparaginase) li tkisser asparagine, komponent importanti tal-proteini li mingħajrha, iċ-ċelluli ma jistgħux jgħixu. Ċelluli normali jistgħu jagħmlu asparagine għalihom stess, filwaqt li xi ċelluli tal-kanċer ma jistgħux. Oncaspar ibaxxi l-livell ta' asparagine fiċ-ċelluli tal-kanċer tad-demm u jwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru.

Oncaspar jintuza biex jikkura lewkimja limfoblastika akuta (ALL) fit-tfal mit-twelid sa 18-il sena u fl-adulti. ALL hi tip ta' kanċer taċ-ċelluli tad-demm bojod li fih ċerti ċelluli bojod immaturi (li jissejhu lymphoblasts) jibdeu jikbru bla kontroll u b'hekk jimpedixxu l-produzzjoni ta' ċelluli tad-demm funzjonali. Oncaspar jintuza flimkien ma' medicini oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Oncaspar

Tużax Oncaspar:

- jekk inti allergiku għal pegaspargase jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek marda severa fil-fwied.
- jekk xi darba kellek pankreatite.
- jekk xi darba kellek hrug ta' demm sever wara terapija b'asparaginase.
- jekk xi darba kellek emboli tad-demm wara terapija b'asparaginase.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet tapplika għalik. Jekk int l-ġenitur ta' tifel/tifla li qed jiġu kkurati b'Oncaspar, jekk jogħġbok għid lit-tabib jekk kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet japplikawx għat-tifel/tifla tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Oncaspar. Din il-medicina tista' ma tkunx adattata għalik:

- jekk kellek reazzjonijiet allergiċi serji għal forom oħrajn ta' asparaginase, pereżempju ħakk, fwawar jew nefha tal-passaġġi tan-nifs, għax reazzjonijiet allergiċi maġġuri għal Oncaspar jistgħu jsejhu.
- jekk tbatu minn disturb ta' hrug ta' demm jew kellek emboli serji tad-demm.
- jekk ikollok id-deni. Din il-medicina tista' taġġmlek aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet.

- jekk kellek funzjoni batuta tal-fwied jew qed tuża mediċini oħrajn li jistgħu jagħmlu ħsara lill-fwied. Meta Oncaspar jintuża flimkien ma' kuri oħrajn kontra l-kanċer, tista' sseħħ ħsara fil-fwied u tas-sistema nervuża ċentrali.
- jekk tbatu minn uġiġħ ta' żaqq. Infjammazzjoni tal-frixa, li f'xi każijiet ikkawżat mewt, tista' sseħħ bil-kura b'Oncaspar.

Din il-mediċina tista' twassal għal varjazzjonijiet fil-fatturi tat-tagħqid tad-demm u tista' żżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm u/jew tagħqid.

Ġie rrapportat effett sekondarju msejjaħ osteonekrozi (ħsara fl-għadam) fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq fit-tfal u fl-adolexxenti li rċivew Oncaspar (dehret inċidenza oġhla fil-bniet/tfajliet), meta jittiehed flimkien ma' glukokortikoidi (eż. dexamethasone).

Jekk int ġenitur ta' tifel/tifla li jkun qed jiġu kkurati b'Oncaspar, għid lit-tabib jekk xi waħda mill-kundizzjonijiet t'hawn fuq japplikaw għat-tifel/tifla tiegħek.

Matul il-kura b'Oncaspar

Matul l-ġhota ta' Oncaspar, inti se tiġi osservat mill-qrib matul l-ewwel siegħa minn meta tinbeda l-kura għal kwalunkwe sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi serji. Tagħmir mediku għall-kura ta' reazzjonijiet allergiċi se jkun disponibbli fil-qrib.

Testijiet għal monitoraġġ addizzjonali

Il-livelli taz-zokkor fid-demm u fl-awrina, il-funzjoni tal-fwied u tal-frixa u testijiet oħrajn se jitwettqu regolarment biex jimmonitorjaw is-saħħa tiegħek matul u wara l-kura minhabba li din il-mediċina tista' taffettwa d-demm tiegħek u organi oħrajn.

Mediċini oħra u Oncaspar

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċina oħra. Dan hu importanti billi Oncaspar jista' jżid l-effetti sekondarji ta' mediċini oħrajn permezz tal-effett tiegħu fuq il-fwied, li għandu rwol importanti fit-tnehhija tal-mediċini mill-ġisem. Barra minn hekk, hu importanti b'mod speċjali li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża wkoll xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- tilqim b'vaċċini ħajjin fi żmien tliet xhur minn meta tlesti l-kura tiegħek kontra l-lewkimja. Dan se jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet severi
- vincristine, mediċina oħra kontra l-kanċer. Jekk tintuża fl-istess hin ma' Oncaspar, hemm riskju miżjud ta' effetti sekondarji jew reazzjonijiet allergiċi.
- mediċini li jnaqqsu l-kapaċità tad-demm li jagħqad bħal antikoagulanti (eż., coumarin/warfarin u heparin), dipyridamol, acetylsalicylic acid jew mediċini mhux sterojdi antiinfjammatorji (bħal ibuprofen jew naproxen). Jekk jintużaw fl-istess hin ma' Oncaspar, ikun hemm riskju oġhla ta' disturbi ta' ħruġ ta' demm.
- mediċini li jeħtieġu diviżjoni taċ-ċelluli għall-effett tagħhom, pereżempju methotrexate (mediċina li tintuża kontra l-kanċer kif ukoll fil-kura tal-artrite) jista' jkollha tnaqqis fl-effett tagħha.
- prednisone, mediċina sterojdi. Jekk tintuża fl-istess hin ma' Oncaspar, l-effetti fuq il-hila tat-tagħqid tad-demm tiegħek jiżdiedu.
- Il-glukokortikoidi, meta jittiehdu fl-istess hin bħala parti mit-trattament rakkomandat għal-lewkimja, Oncaspar jista' jżid ir-riskju ta' osteonekrozi (ħsara fl-għadam) ikkawżata mill-isterojdi fit-tfal u fl-adolexxenti, b'inċidenza oġhla li dehret fil-bniet/tfajliet. Għalhekk, jekk tesperjenza xi uġiġħ ġdid fl-għadam (jiġifieri uġiġħ fil-ġenb, fl-irkoppa jew fid-dahar), jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.
- cytarabine, mediċina li tista' tintuża fil-kura tal-kanċer, u tista' tinterferixxi mal-effetti ta' Oncaspar.

Oncaspar jista' wkoll jikkawża bidliet fil-funzjoni tal-fwied li tista' taffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħrajn.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina.

M'ghandekx tuża Oncaspar jekk inti tqila, għax l-effetti tiegħu matul it-tqala ma ġewx studjati. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk il-marda tiegħek teħtieġ il-kura. Nisa li jistgħu joħorgu tqal iridu jużaw kontraċettiv affidabbli matul it-trattament, u għal mill-inqas 6 xhur wara li l-kura b'Oncaspar tkun twaqqfet. Kontraċezzjoni orali mhijiex metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li mara tkun qed tieħu l-kura b'Oncaspar. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni li tista' tuża. L-irġiel iridu jużaw ukoll kontraċezzjoni effettiva waqt li huma jew is-sieħba nisa tagħhom ikunu qed jiġu kkurati b'Oncaspar.

Mhux magħruf jekk pegaspargase jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh għandu jitwaqqaf matul il-kura b'Oncaspar u m'għandux jinbeda mill-ġdid sa wara li l-kura b'Oncaspar tkun twaqqfet.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx u tużax magni meta tuża din il-medicina, għax tista' ġġiegħlek thossok bi nġhas, għajjen jew konfuż.

Oncaspar fih is-sodium

Dan il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif jinghata Oncaspar

Qabel l-ġhoti, tista' tirċievi kombinazzjoni ta' medicini biex tgħin tnaqqas il-possibilità tiegħek li tiżviluppa reazzjonijiet allergiċi. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk tali premedikazzjoni hijiex meħtieġa.

Il-kura tiegħek b'Oncaspar inghatat b'ricetta minn tabib b'esperjenza fil-medicini użati għall-kura tal-kanċer. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi liema doża tal-medicina hi meħtieġa u kemm għandha tittiehed ta' spiss, ibbażati fuq l-età tiegħek u l-erja tas-superfiċje tal-ġisem li tiġi kkalkulata mit-tul u mill-piż tiegħek.

Il-medicina tinghata bħala soluzzjoni permezz ta' injezzjoni ġo muskolu jew, jekk ikun aktar adattat, ġo vina.

Jekk tinghata Oncaspar aktar milli support

Billi t-tabib tiegħek se jagħti l-medicina, hu improbabbli ħafna li inti se tinghata medicina aktar milli jkollok bżonn.

Fil-każ ta' doża eċċessiva aċċidentali, inti se tiġi mmonitorjat b'attenzjoni mill-istaff mediku u kkurat kif support.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatement** jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Infjammazzjoni jew disturbu oħrajn tal-frixa (pankreatite) li jikkawżaw uġiġh qawwi fl-istonku li jista' jinfirx għal dahrek, rimettar, żieda fil-livelli taz-zokkor fid-demm;
- Reazzjonijiet allergiċi serji b'sintomi bħal raxx, ħakk, nefħa, urtikarja, qtugħ ta' nifs, tahbit ta' qalb mgħaġġel u tnaqqis fil-pessjoni tad-demm;
- Emboli fid-demm;
- Deni b'għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Ħruġ ta' demm sever jew tbengil;
- Rogħda qawwiya (aċċessjonijiet) u tintilef minn sensik;
- Infezzjoni severa b'deni qawwi ħafna;
- Problemi bil-fwied tiegħek (eż., tibdil fil-kulur tal-ġilda jew tal-awrina jew tal-ippurġar, u riżultati tal-laboratorju ta' żieda fl-enzimi tal-fwied jew bilirubina).

Rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- Insuffiċjenza tal-fwied;
- Suffeġra;
- Fluss imblukkat tal-bila mill-fwied (kolestasi);
- Qerda taċ-ċelluli tal-fwied (nekrozi taċ-ċelluli tal-fwied).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Reazzjoni severa tal-ġilda msejha nekrolisi epidermali tossika;
- Telf tal-funzjoni tal-kliwi (eż., bidla fil-produzzjoni tal-awrina, nefħa tas-saqajn u tal-għekiesi);
- Aċċessjoni;
- Reazzjoni allergika severa li tista' tikkawża li tintilef minn sensik u tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (xokk anafilattiku);
- Ħsara fl-għadam (osteonekrozi).

Effetti sekondarji oħrajn

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Bidliet fil-funzjoni tal-frixa;
- Tnaqqis fil-piż;
- Uġiġh fir-riġel (li jista' jkun sintomu ta' trombozi), uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs (li jista' jkun sintomu ta' emboli tad-demm fil-pulmun, imsejjaħ emboliżmu pulmonari);
- Telf ta' aptit, dgħufija ġenerali, rimettar, dijarea, dardir;
- Żieda fil-livelli ta' zokkor fid-demm.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli ħomor tad-demm;
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fl-istonku (axxite);
- Deni u sintomi li jixbħu lill-influenza;
- Feriti fil-ħalq;
- Uġiġh fid-dahar, fil-ġogi jew uġiġh ta' żaqq;
- Livelli għoljin ta' xaħam u kolesterol fid-demm tiegħek; potassju baxx fid-demm tiegħek.

Rari (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- Sindrome ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS), sindrome ikkaratterizzata minn uġiġh ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u t-telf tal-vista, li jgħaddi wara ċertu ħin.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm u tal-plejtlits;
- Deni;
- Ċesti fil-frixa, nefħa fil-glandoli tal-bżieq;

- Livelli għoljin ta' urea fid-demm tiegħek; antikorpi kontra Oncaspar; livelli għoljin ta' ammonia fid-demm tiegħek; tnaqqis fil-livelli ta' zokkor fid-demm;
- Ngħas, konfużjoni, movimenti involontarji ħfief tas-swaba'.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju li taħseb li hu relatat mal-kimoterapija tiegħek, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Oncaspar

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen fi frigg (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-friza.

Wara li l-medicina tkun ġiet rikostitwita u dilwita, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen f'temperatura ta' 2-8°C għal sa 48 siegħa.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-soluzzjoni rikostitwita tkun imċajpra jew ikollha frak jidher.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini mhux użati. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Oncaspar

Is-sustanza attiva hi pegaspargase. Kull kunjett fih 3,750 U ta' pegaspargase.

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni fih 750 U ta' pegaspargase (750 U/ml).

Is-sustanzi l-oħra huma: disodium phosphate heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, sucrose, sodium hydroxide (għal aġġustament tal-pH), hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH) (ara sezzjoni 2 "Oncaspar fih is-sodium").

Kif jidher Oncaspar u l-kontenut tal-pakkett

Oncaspar hu trab ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griż. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni tkun ċara, bla kulur u bla frak li jidher.

Kull pakkett fih kunjett tal-ħġieg 1 bi 3,750 U ta' pegaspargase.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franza

Manifattur

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Hu rakkomandat hafna li kull darba li Oncaspar jingħata lil pazjent, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott jiġu rreġistrati sabiex tinzamm rabta bejn il-pazjent u l-lott tal-prodott.

Minhabba l-imprevedibbiltà ta' reazzjonijiet avversi, Oncaspar għandu jingħata biss minn staff fil-qasam mediku b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi kontra l-kanċer.

Partikularment f'pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għall-forom l-oħrajn ta' L-asparaginase, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva għal Oncaspar jistgħu jseħħu matul it-terapija, eż., anafilassi. Miżura ta' prekawzjoni ta' rutina hu li tosserva l-pazjent għal siegħa, u jkun hemm disponibbli tagħmir ta' risuxitazzjoni u mezzi oħra meħtieġa għall-kura ta' anafilassi (epinephrine, ossiġnu, sterojdi għal ġol-vini, eċċ.).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar reazzjonijiet possibbli ta' sensittività eċċessiva għal Oncaspar, li jinkludu anafilassi immedjata. Il-pazjenti li jirċievu Oncaspar huma friskju akbar ta' hruġ ta' demm u disturbi trombotiċi. Għandu jkun spjegat lill-pazjenti li Oncaspar m'għandux jintuza fl-istess hin ma' mediċini oħrajn assoċjati ma' zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm (ara sezzjoni 2 "Medicini oħra u Oncaspar").

Dan il-prodott mediċinali jista' jikkawża irritazzjoni malli jkun hemm kuntatt miegħu. Għalhekk, it-trab għandha tiġi mmanigġjata u mogħtija b'kawtela partikulari. Il-ġbid man-nifs tal-fwar u kuntatt mal-ġilda u l-mukoza, partikularment tal-għajnejn, irid jiġi evitat: jekk il-prodott jiġi f'kuntatt mal-għajnejn, ġilda jew malmembrani mukużi, laħlaħ immedjatament b'hafna ilma għal mill-inqas 15-il minuta.

Kull fdal ta' materjal li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Istruzzjonijiet dwar kif tipprepara, taħzen u tarmi Oncaspar**Istruzzjonijiet għall-immaniġġjar**

1. L-istaff għandu jiġi mħarreg dwar kif jimmaniġġja u jittrasferixxi l-prodott (impjegati tqal għandhom jiġu esklużi milli jaħdmu b'dan il-prodott mediċinali).

2. It-teknika assetika trid tintuża.
3. Il-proċeduri għall-immaniġġjar kif suppost għal sustanzi antineoplastiċi għandhom jiġu osservati.
4. L-użu ta' ingwanti li jintremew wara li jintużaw u lbies protettiv hu rakkomandat meta wieħed jimmaniġġja Oncaspar.
5. L-affarijiet kollha li jintużaw biex tingħata l-medicina, li jinkludu ingwanti, għandhom jitpoġġew f'boroż tal-iskart li jkunu magħmulin apposta għal oġġetti ta' riskju għoli, li wara jinħarqu f'temperaturi għoljin.

Rikostituzzjoni

1. 5.2 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet jiġu injettati fil-kunjett billi tuża siringa u labra ta' daqs 21.
2. Il-kunjett għandu jiddawwar bil-mod sakemm it-trab jiġi rikostitwit.
3. Wara r-rikostituzzjoni, is-soluzzjoni għandha tkun ċara, bla kulur u ma jkunx fiha frak li jidher. Tużax jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew jekk ikun ifforma l-frak. Iċċaqlaqx bis-saħħa.
4. Is-soluzzjoni għandha tintuża fi żmien 24 siegħa wara r-rikostituzzjoni, meta tinħażen f'temperatura taħt 25°C.

Għoti

1. Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu eżaminati għal frak qabel ma jingħataw. Għandha tintuża biss soluzzjoni li tkun ċara, mingħajr kulur, u li jkunx fiha frak li jidher.
2. Il-prodott mediċinali għandu jingħata minn ġol-vini jew ġol-muskoli. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tingħata bil-mod.
Għall-injezzjoni ġol-muskoli, il-volum m'għandux jaqbeż 2 ml fit-tfal u fl-adolexxenti, u 3 ml fl-adulti.
Għall-għoti ġol-vini, is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 100 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew soluzzjoni ta' 5% glucose.
Is-soluzzjoni dilwita tista' tingħata fuq perjodu ta' minn siegħa sa sagħtejn flimkien ma' infużjoni li tkun diġà għaddejja ta' jew sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew 5% glucose.
Tagħtix permezz ta' infużjoni prodotti mediċinali oħra minn ġol-istess linja ġol-vini matul l-għoti ta' Oncaspar.
Wara d-dilwizzjoni, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatement. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, is-soluzzjoni dilwita tista' tinħażen f'temperatura ta' 2-8ml għal sa 48 siegħa.

Rimi

Oncaspar hu biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.
Aktar informazzjoni dettaljata tinsab fl-SmPC.