

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oncaspar 750 U/mL polvere per soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 3 750 Unità (U)** di pegaspargasi*.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 750 U di pegaspargasi (750 U/mL).

*Il principio attivo è un coniugato covalente di L-asparaginasi derivata da *Escherichia coli* con monometossi-polietilen-glicole

**Una U è definita come la quantità di enzima necessaria a liberare 1 µmole di ammoniaca al minuto a pH 7,3 e 37 °C

La potenza del medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non pegilata della stessa classe terapeutica. Per maggiori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/per infusione.

Polvere bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oncaspar è indicato come componente di una terapia di associazione antineoplastica per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) nei pazienti pediatrici dalla nascita a 18 anni e negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Oncaspar deve essere prescritto e somministrato da medici e/o personale sanitario esperto nell'uso di antineoplastici. Deve essere somministrato solo in ambito ospedaliero con la disponibilità di adeguati presidi per la rianimazione. Durante tutto il periodo di somministrazione i pazienti devono essere rigorosamente monitorati alla ricerca di eventuali reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Oncaspar viene di solito somministrato nell'ambito di protocolli chemioterapici di associazione con altri agenti antineoplastici (vedere anche paragrafo 4.5).

Pretrattamento consigliato

Per ridurre il rischio e la severità delle reazioni da infusione e da ipersensibilità, 30-60 minuti prima della somministrazione di Oncaspar, trattare i pazienti con paracetamolo, con un bloccante del recettore H-1 (es. difenidramina) e con un bloccante del recettore H-2 (es. famotidina) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici e adulti di età ≤21 anni

La dose raccomandata nei pazienti con superficie corporea (SC) $\geq 0,6 \text{ m}^2$ ed età ≤ 21 anni è di 2.500 U di pegaspargasi (equivalenti a 3,3 mL di Oncaspar)/ m^2 di superficie corporea ogni 14 giorni.

Ai bambini con superficie corporea $< 0,6 \text{ m}^2$ si devono somministrare 82,5 U di pegaspargasi (equivalenti a 0,1 mL di Oncaspar)/kg di peso corporeo ogni 14 giorni.

Adulti di età >21 anni

Se non altrimenti prescritto, la posologia raccomandata negli adulti di età > 21 anni è di 2.000 U di pegaspargasi (equivalenti a 2,76 mL di Oncaspar)/ m^2 di superficie corporea ogni 14 giorni.

Il trattamento può essere monitorato in base ai livelli minimi di attività sierica di asparaginasi, misurata prima della somministrazione della dose successiva di pegaspargasi. Se i valori dell'attività di asparaginasi non raggiungono i livelli target, si può considerare il passaggio a un diverso preparato a base di asparaginasi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Trattandosi di una proteina a elevato peso molecolare, pegaspargasi non viene escreta per via renale e non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Anziani

I dati disponibili per i pazienti con più di 65 anni di età sono limitati.

Modo di somministrazione

Oncaspar può essere somministrato per iniezione intramuscolare (i.m.) o infusione endovenosa (e.v.).

Per volumi ridotti, si preferisce la via di somministrazione intramuscolare. Quando si somministra Oncaspar con un'iniezione intramuscolare, il volume iniettato in una sede non deve superare i 2 mL nei bambini e negli adolescenti e i 3 mL negli adulti. Se si somministra un volume più elevato, la dose deve essere frazionata e somministrata in più sedi di iniezione.

L'infusione endovenosa di Oncaspar si somministra di solito per un periodo da 1 a 2 ore in 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione di glucosio al 5%.

La soluzione diluita può essere somministrata insieme a un'infusione già in corso di cloruro di sodio 9 mg/mL o di glucosio al 5%. Non infondere altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa durante la somministrazione di Oncaspar.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione di questo medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica severa (bilirubina > 3 volte il limite superiore della norma [*upper limit of normal*, ULN]; transaminasi > 10 volte l'ULN).

Anamnesi positiva per trombosi grave con una precedente terapia a base di L-asparaginasi.

Anamnesi positiva per pancreatite, inclusa la pancreatite correlata a precedente terapia con L-asparaginasi (vedere paragrafo 4.4).

Anamnesi positiva per eventi emorragici gravi con una precedente terapia a base di L-asparaginasi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Anticorpi anti-asparaginasi

La presenza di anticorpi anti-asparaginasi può essere associata a bassi livelli di attività di asparaginasi a causa della potenziale attività neutralizzante di questi anticorpi. In tali casi, si deve considerare il passaggio a un diverso preparato a base di asparaginasi.

Al fine di escludere una riduzione accelerata dell'attività dell'asparaginasi, è possibile effettuare la misurazione del livello di attività dell'asparaginasi nel siero o nel plasma.

Ipersensibilità

Durante la terapia, possono verificarsi reazioni da ipersensibilità a pegaspargasi, inclusa anafilassi potenzialmente fatale, anche in pazienti con ipersensibilità nota alle formulazioni di asparaginasi derivata da *E. coli*. Altre reazioni da ipersensibilità possono includere angioedema, gonfiore del labbro, gonfiore degli occhi, eritema, pressione arteriosa ridotta, broncospasmo, dispnea, prurito ed eruzione cutanea (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Pretrattare i pazienti 30-60 minuti prima della somministrazione di Oncaspar (vedere paragrafo 4.2).

Come misura precauzionale di routine, il paziente deve essere monitorato per un'ora dopo la somministrazione; devono essere disponibili presidi per la rianimazione e altri mezzi adeguati al trattamento dell'anafilassi (adrenalina, ossigeno, steroidi per via endovenosa, ecc.). Nei pazienti con reazioni da ipersensibilità gravi Oncaspar deve essere sospeso (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In base alla severità dei sintomi, come contromisura può essere indicata la somministrazione di antistaminici, corticosteroidi e vasopressori.

Effetti pancreatici

In pazienti in trattamento con Oncaspar sono stati segnalati casi di pancreatite, inclusa pancreatite emorragica o necrotizzante con esiti letali (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi della pancreatite che, se non trattata, potrebbe diventare letale.

Se si sospetta una pancreatite, Oncaspar deve essere sospeso; se la pancreatite viene confermata non si deve riprendere la somministrazione di Oncaspar.

I livelli dell'amilasi e/o della lipasi sierica devono essere monitorati di frequente per identificare i segni precoci di infiammazione del pancreas. Poiché durante l'uso concomitante di Oncaspar e prednisone può verificarsi una compromissione della tolleranza al glucosio, si deve effettuare il monitoraggio dei livelli di glucosio ematico.

Coagulopatia

Nei pazienti che assumono pegaspargasi possono verificarsi eventi trombotici gravi, compresa la trombosi del seno sagittale (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con eventi trombotici gravi Oncaspar deve essere sospeso.

Nei pazienti che assumono pegaspargasi possono verificarsi un incremento del tempo di protrombina (*prothrombin time*, PT), un incremento del tempo di tromboplastina parziale (*partial thromboplastin time*, PTT), ipofibrinogenemia e riduzione dell'antitrombina III. I parametri della coagulazione devono essere monitorati al basale e periodicamente durante e dopo il trattamento, in particolare quando si utilizzano contemporaneamente altri medicinali con effetti anticoagulanti, come l'acido acetilsalicilico e i medicinali antinfiammatori non steroidei (vedere paragrafo 4.5), o quando si somministra in concomitanza un regime chemioterapico che includa metotrexato, daunorubicina, corticosteroidi.

In presenza di una marcata diminuzione del fibrinogeno o di un deficit di antitrombina III (ATIII), prendere in considerazione un'adeguata terapia sostitutiva.

Osteonecrosi

In presenza di glucocorticoidi, l'osteonecrosi (necrosi avascolare) è una possibile complicanza dell'ipercoagulabilità osservata nei bambini e negli adolescenti con una maggiore incidenza osservata nelle ragazze (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio nei bambini e negli adolescenti al fine di rilevare eventuali segni/sintomi clinici di osteonecrosi. Il giudizio clinico del medico curante dovrebbe guidare il piano di gestione di ciascun paziente sulla base della valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale in conformità alle linee guida standard per il trattamento della ALL e i principi della terapia di supporto.

Effetti epatici

La terapia di associazione con Oncaspar e prodotti epatotossici può dare luogo a tossicità epatica severa.

È necessario procedere con cautela quando si somministra Oncaspar in associazione con prodotti epatotossici, soprattutto in presenza di una compromissione epatica preesistente. I pazienti devono essere monitorati per evidenziare modifiche dei parametri della funzionalità epatica.

Può esserci un aumento del rischio di epatotossicità nei pazienti con cromosoma Philadelphia positivo, per i quali al trattamento con inibitori della tirosina chinasi (ad es. imatinib) si associa la terapia con L-asparaginasi. Se ne deve tenere conto nel considerare l'utilizzo di Oncaspar in queste popolazioni di pazienti.

Casi di malattia veno-occlusiva epatica (*veno-occlusive disease*, VOD), inclusi casi severi, pericolosi per la vita e potenzialmente fatali, sono stati osservati nei pazienti trattati con Oncaspar in associazione con chemioterapia standard, anche durante la fase di induzione della chemioterapia multifasica (vedere paragrafo 4.8).

Segni e sintomi della VOD comprendono rapido aumento di peso, ritenzione di liquidi con ascite, epatomegalia, trombocitopenia e rapido aumento della bilirubina. L'identificazione di fattori di rischio quali malattie epatiche preesistenti o storia di VOD è essenziale per la sua prevenzione. Il tempestivo riconoscimento e la gestione adeguata della VOD rimangono fondamentali. I pazienti che manifestano questa condizione devono essere trattati secondo la pratica clinica standard.

A causa del rischio di iperbilirubinemia, si raccomanda il monitoraggio dei livelli della bilirubina al basale e prima di ogni somministrazione.

Effetti sul sistema nervoso centrale

La terapia di associazione con Oncaspar può dare luogo a tossicità a livello del sistema nervoso centrale. Sono stati segnalati casi di encefalopatia (inclusa la sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile) (vedere paragrafo 4.8).

Oncaspar può causare segni e sintomi a carico del sistema nervoso centrale che si manifestano con sonnolenza, confusione, crisi epilettiche. I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio di tali sintomi, soprattutto se Oncaspar viene utilizzato in associazione con prodotti neurotossici (come vincristina e metotrexato; vedere paragrafo 4.5).

Mielosoppressione

Pegaspargasi può causare mielosoppressione, direttamente o indirettamente (alterando gli effetti mielosoppressivi di altri agenti quali metotrexato o 6-mercaptopurina). Pertanto, l'uso di Oncaspar potrebbe aumentare il rischio di infezioni.

La riduzione del numero dei linfoblasti circolanti è spesso piuttosto marcata, e frequentemente nei primi giorni successivi all'inizio della terapia si osservano conte leucocitarie normali o troppo basse. Ciò può essere associato a un marcato incremento del livello sierico dell'acido urico. Può svilupparsi una nefropatia da acido urico. Per controllare l'effetto terapeutico, è necessario un attento monitoraggio della conta ematica periferica e del midollo osseo del paziente.

Iperammoniemia

L'asparaginasi favorisce la rapida conversione di asparagina e glutammina ad acido aspartico e acido glutammico, con l'ammoniaca come sottoprodotto condiviso di entrambe le reazioni (vedere paragrafo 5.1). La somministrazione endovenosa di asparaginasi può quindi causare un brusco rialzo dei livelli sierici di ammoniaca successivamente alla somministrazione.

I sintomi dell'iperammoniemia sono spesso di natura transitoria e possono includere; nausea, vomito, cefalea, capogiro ed eruzione cutanea. Nei casi severi può svilupparsi encefalopatia con o senza compromissione epatica, soprattutto negli adulti più anziani, che può essere pericolosa per la vita o fatale. In presenza dei sintomi di iperammoniemia, si devono monitorare rigidamente i livelli di ammoniaca.

Contracezione

Durante il trattamento con Oncaspar e per almeno 6 mesi dopo la sospensione di Oncaspar si deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace non orale. L'uso della contraccezione orale non è considerato un metodo contraccettivo accettabile, dal momento che non si può escludere un'interazione indiretta tra i contraccettivi orali e pegaspargasi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, per cui è essenzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La diminuzione delle proteine sieriche causata da pegaspargasi può aumentare la tossicità di altri medicinali legati alle proteine.

Inoltre, inibendo la sintesi proteica e la divisione cellulare, pegaspargasi può disturbare il meccanismo d'azione di altre sostanze che richiedono la divisione cellulare per esercitare il loro effetto, come per esempio il metotrexato.

Metotrexato e citarabina possono interagire in modi differenti con Oncaspar: la loro precedente somministrazione può incrementare in modo sinergico l'azione di pegaspargasi. Se queste sostanze vengono somministrate successivamente, l'effetto di pegaspargasi può essere indebolito per antagonismo.

Pegaspargasi può interferire con il metabolismo e la clearance di altri medicinali, sulla base dei suoi effetti sulla sintesi delle proteine e sulla funzione epatica, nonché in caso di uso associato con altri chemioterapici noti per interagire con gli enzimi CYP.

L'uso di Oncaspar può indurre fluttuazione nei fattori della coagulazione. Ciò può favorire la tendenza al sanguinamento e/o alla trombosi. È necessario quindi procedere con cautela quando si somministrano in concomitanza anticoagulanti come cumarina, eparina, dipiridamolo, acido acetilsalicilico o antinfiammatori non steroidei, o quando si somministra in concomitanza un regime chemioterapico che includa metotrexato, daunorubicina, corticosteroidi.

Quando si somministrano contemporaneamente glucocorticoidi (ad es., prednisone) e pegaspargasi, le alterazioni dei parametri della coagulazione (ad es., riduzione del fibrinogeno e deficit di ATIII) possono essere più pronunciate.

Pegaspargasi può incrementare il rischio di osteonecrosi indotta da glucocorticoidi nei bambini e negli adolescenti quando entrambi i trattamenti vengono somministrati contemporaneamente, con una maggiore incidenza osservata nelle ragazze, attraverso un potenziale aumento dell'esposizione al desametasone. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il trattamento immediatamente precedente o simultaneo con vincristina può incrementare la tossicità di pegaspargasi. La somministrazione di Oncaspar prima di vincristina può aumentare la neurotossicità di

vincristina. Pertanto, vincristina deve essere somministrata almeno 12 ore prima della somministrazione di Oncaspar al fine di minimizzare la tossicità.

A causa dell'epatotossicità di pegaspargasi che può alterare la clearance epatica dei contraccettivi orali, non si può escludere un'interazione indiretta tra pegaspargasi e contraccettivi orali. Pertanto, si sconsiglia l'uso concomitante di Oncaspar con contraccettivi orali. Nelle donne potenzialmente fertili si deve utilizzare un metodo alternativo alla contraccezione orale (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

La vaccinazione concomitante con vaccini vivi può aumentare il rischio di infezioni severe da attribuire all'attività immunosoppressiva di pegaspargasi, alla presenza della malattia di base e alla chemioterapia di associazione (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, la vaccinazione con vaccini vivi deve essere somministrata non prima di 3 mesi dopo la conclusione dell'intero trattamento antileucemico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione negli uomini e nelle donne

Durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la sospensione di Oncaspar gli uomini e le donne devono utilizzare una contraccezione efficace. I contraccettivi orali non sono considerati sufficientemente sicuri in questa situazione clinica, dal momento che non si può escludere un'interazione indiretta tra i contraccettivi orali e pegaspargasi. Nelle donne potenzialmente fertili si deve utilizzare un metodo diverso dai contraccettivi orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gravidanza

I dati sull'uso di L-asparaginasi in donne in gravidanza sono limitati e non esistono dati relativi all'uso di Oncaspar. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali con pegaspargasi, ma gli studi negli animali con L-asparaginasi hanno mostrato teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Per questo motivo e a causa delle sue proprietà farmacologiche, Oncaspar non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con pegaspargasi.

Allattamento

Non è noto se pegaspargasi sia escreta nel latte materno. Sulla base delle sue proprietà farmacologiche, il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso. Come misura precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Oncaspar e non deve essere ripreso fino a dopo l'interruzione del trattamento.

Fertilità

Non è stato effettuato alcuno studio per indagare l'effetto di pegaspargasi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Oncaspar compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In pazienti trattati con Oncaspar e altri medicinali chemioterapici sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: sonnolenza, confusione, capogiro, sincope, crisi epilettiche.

Si deve consigliare ai pazienti di non guidare né usare macchinari durante il trattamento con Oncaspar in presenza di queste o altre reazioni avverse che possano compromettere la loro capacità di guidare o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo derivano da dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post marketing con Oncaspar nei pazienti con ALL. Il profilo di sicurezza si basa su studi multicentrici randomizzati, controllati, prospettici, in aperto con Oncaspar a una dose di 2.500 U/m² somministrato per via endovenosa come trattamento di confronto (studi DFCI 11-001 e AALL07P4). Inoltre, il profilo di sicurezza ha incluso dati provenienti da altri studi con Oncaspar

come lo studio che ha confrontato la farmacocinetica delle formulazioni liquida e liofilizzata di pegaspargasi (CL2-95014-002), il suo studio di roll-over (CL2-95014-003) e anche gli studi con Oncaspar che hanno utilizzato la via di somministrazione intramuscolare sono stati considerati per determinare il profilo di sicurezza (studi CCG-1962 e CCG-1991) (vedere paragrafo 5.1 per studi CCG-1962 e CCG-1991).

Le reazioni avverse più comuni con Oncaspar (osservate in almeno 2 studi con una frequenza >10%) includevano: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, ipertrigliceridemia, iperglicemia e neutropenia febbrile.

Le reazioni avverse severe più comuni con Oncaspar (di grado 3 o 4) osservate negli studi DFCI 11-001 e AALL07P4 con una frequenza >5% includevano: alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, neutropenia febbrile, iperglicemia, lipasi aumentata e pancreatite.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati è definita in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

La Tabella 1 riporta le reazioni avverse e le loro frequenze.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune: infezioni, sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune: neutropenia febbrile Comune: anemia, coagulopatia Non nota: insufficienza midollare
Disturbi del sistema immunitario	Molto comune: ipersensibilità, orticaria, reazione anafilattica Non nota: shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune: appetito ridotto, iperglicemia Comune: iperlipidemia, ipercolesterolemia Non nota: chetoacidosi diabetica, ipoglicemia
Disturbi psichiatrici	Non nota: stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune: crisi epilettiche, neuropatia motoria periferica, sincope Raro: sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile Non nota: sonnolenza, tremore*
Patologie vascolari	Molto comuni: embolia** Comune: trombosi*** Non nota: accidente cerebrovascolare, emorragia, trombosi del seno sagittale superiore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: ipossia
Patologie gastrointestinali	Molto comune: pancreatite, diarrea, dolore addominale, nausea Comune: vomito, stomatite, ascite Raro: pancreatite necrotizzante, pancreatite emorragica Non nota: pseudocisti pancreatica, parotite*
Patologie epatobiliari	Comune: epatotossicità, fegato grasso Raro: necrosi epatica, itterizia, colestasi, insufficienza epatica Non nota: malattia veno-occlusiva
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune: eruzione cutanea Non nota: necrolisi epidermica tossica*
	Comune: dolore agli arti

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota: Osteonecrosi (vedere paragrafi 4.4. e 4.5)
Patologie renali e urinarie	Non nota: insufficienza renale acuta*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota: piressia
Esami diagnostici	Molto comune: peso diminuito, ipoalbuminemia, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, ipertrigliceridemia, fibrinogeno ematico diminuito, lipasi aumentata, amilasi aumentata, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, bilirubina ematica aumentata, antitrombina III ridotta****, conta dei neutrofili diminuita****
	Comune: tempo di protrombina prolungato, rapporto internazionale normalizzato aumentato, ipokaliemia, colesterolo ematico aumentato, ipofibrinogenemia, gamma-glutamyl transferasi aumentata
	Non nota: urea ematica aumentata, anticorpi anti-pegaspargasi, conta delle piastrine diminuita, iperammoniemia

*Reazioni indesiderate osservate con altre asparaginasi nella classe

**Casi di embolia polmonare, trombosi venosa, trombosi venosa di un arto e tromboflebite superficiale sono stati osservati in DFCI 11-001

***Legenda: trombosi del SNC

****Casi di riduzione dei livelli di antitrombina III e conta dei neutrofili sono stati osservati negli studi CL2-95014-002 e CL2-95014-003

Descrizione di alcune reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in associazione con la terapia con asparaginasi. Benché non siano state associate specificamente all'uso di pegaspargasi, possono verificarsi con l'uso di Oncaspar:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Oncaspar può causare mielosoppressione da lieve a moderata coinvolgendo tutte e tre le linee cellulari ematiche.

Circa la metà di tutte le emorragie e le trombosi gravi colpisce i vasi cerebrali e può comportare ictus, crisi epilettiche, cefalea o perdita di coscienza.

Patologie del sistema nervoso

Oncaspar può causare disfunzioni del sistema nervoso centrale che si manifestano con convulsioni e, meno frequentemente, stato confusionale e sonnolenza (lieve compromissione dello stato di coscienza).

In rari casi può verificarsi la sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (*Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS).

In casi molto rari è stato descritto un lieve tremore delle dita.

Patologie gastrointestinali

Circa la metà dei pazienti sviluppa reazioni gastrointestinali da lievi a moderate, come perdita di appetito, nausea, vomito, crampi addominali, diarrea e calo ponderale.

È comune l'insorgenza della pancreatite acuta. Vi sono state segnalazioni isolate circa la formazione di pseudocisti (fino a quattro mesi dopo l'ultimo trattamento).

La pancreatite emorragica o necrotizzante si verifica raramente. Con il trattamento con L-asparaginasi è stato descritto un caso di pancreatite con parotite acuta concomitante. In singoli casi, è stata segnalata pancreatite emorragica o necrotizzante con esito fatale.

Durante e persino dopo la conclusione della terapia con Oncaspar si può verificare un innalzamento dell'amilasi sierica.

Patologie renali e urinarie

Durante il trattamento con regimi terapeutici contenenti L-asparaginasi, in rari casi può svilupparsi insufficienza renale acuta.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Possono manifestarsi reazioni allergiche cutanee. È stato descritto un caso di necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell) in associazione con L-asparaginasi.

Patologie endocrine

È comune il riscontro di alterazioni della funzione endocrina del pancreas che si esprimono principalmente sotto forma di metabolismo del glucosio anormale. Sono state descritte tanto la chetoacidosi diabetica quanto l'iperglicemia iperosmolare, che di solito rispondono alla somministrazione di insulina.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

È stata osservata un'alterazione dei livelli dei lipidi nel siero, e sono molto comuni le modificazioni dei valori dei lipidi nel siero, nella maggior parte dei casi senza sintomatologia clinica. Un incremento dell'urea sierica si verifica regolarmente, non è dose dipendente e quasi sempre costituisce un segno di squilibrio metabolico pre-renale.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dopo l'iniezione può verificarsi piressia, che di solito si risolve spontaneamente.

Disturbi del sistema immunitario

Sono stati rilevati anticorpi specifici nei confronti di pegaspargasi, in casi non comuni associati a reazioni da ipersensibilità. Sono stati segnalati anche anticorpi neutralizzanti che riducono l'efficacia clinica.

Durante il trattamento con Oncaspar, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità inclusa anafilassi potenzialmente fatale, angioedema, gonfiore del labbro, gonfiore degli occhi, eritema, pressione arteriosa ridotta, broncospasmo, dispnea, prurito ed eruzione cutanea (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie epatobiliari

È comune l'alterazione dei parametri epatici. Si osserva comunemente un incremento non dose dipendente delle transaminasi sieriche e della bilirubina sierica.

Un rapido aumento di peso, ritenzione di liquidi con ascite, epatomegalia, associati a rapido aumento della bilirubina sierica e trombocitopenia persistente potrebbero indicare il rischio di sviluppare una VOD severa che, se non trattata, può essere fatale (vedere paragrafo 4.4).

Molto di frequente si osserva steatosi epatica. Vi sono state rare segnalazioni di colestasi, ittero, necrosi epatocellulare e insufficienza epatica con esito fatale.

Il deterioramento della sintesi proteica può comportare una riduzione delle proteine sieriche. Durante il trattamento, nella maggior parte dei pazienti si osserva una riduzione non dose dipendente dell'albumina sierica.

Il tipo di reazioni avverse di Oncaspar è simile a quello della L-asparaginasi nativa non pegilata (asparaginasi prodotta da *E. coli*).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Casi di sovradosaggio accidentale sono stati segnalati con Oncaspar. In seguito al sovradosaggio sono stati osservati enzimi epatici aumentati, eruzione cutanea e iperbilirubinemia. Non esiste un trattamento farmacologico specifico per il sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a un attento monitoraggio alla ricerca di segni e sintomi di reazioni indesiderate, e gestiti adeguatamente con un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici e immunomodulatori, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX24

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della L-asparaginasi è la scissione enzimatica dell'amminoacido L-asparagina in acido aspartico e ammoniaca. La deplezione di L-asparagina nel sangue determina l'inibizione della sintesi proteica e della sintesi del DNA e dell'RNA, soprattutto nei blasti leucemici che non sono in grado di sintetizzare la L-asparagina e dunque subiscono l'apoptosi.

Le cellule normali sono invece in grado di sintetizzare la L-asparagina e quindi risentono in misura minore della sua rapida deplezione durante il trattamento con l'enzima L-asparaginasi. La pegilazione non modifica le proprietà enzimatiche della L-asparaginasi ma incide sulla farmacocinetica e l'immunogenicità dell'enzima.

Effetti farmacodinamici

L'effetto antileucemico della L-asparaginasi è correlato a una deplezione prolungata di L-asparagina nel sangue e nel liquido cerebrospinale (LCS). L'effetto farmacodinamico di Oncaspar è stato valutato dopo somministrazione intramuscolare (studio CCG-1962) ed endovenosa (AALL07P4).

Nello Studio CCG-1962, l'effetto farmacodinamico di Oncaspar è stato valutato attraverso misurazioni seriali dell'asparagina nel siero (n=57) e nel LCS (n=50) di pazienti pediatrici con ALL di nuova diagnosi a rischio standard trattati con tre dosi intramuscolari di Oncaspar (2.500 unità/m² SC), una durante la fase di induzione e due durante le due fasi di intensificazione ritardata del trattamento. Una riduzione della concentrazione di asparagina nel siero è risultata evidente entro il 4° giorno dopo la prima dose di induzione e ha raggiunto un nadir apparente entro il 10° giorno successivo alla dose. Concentrazioni di asparagina nel siero di circa 1 µM si sono mantenute per circa 3 settimane. La concentrazione di asparagina è scesa a <3 µM con un'attività dell'asparaginasi >0,1 U/mL. L'asparagina 2,3 µM nel LCS prima del trattamento si è ridotta 1,1 µM al Giorno 7 e a 0,6 µM al Giorno 28 dell'induzione (vedere Efficacia e sicurezza clinica).

Nello studio AALL07P4, l'effetto farmacodinamico di Oncaspar è stato valutato in 47 soggetti valutabili con ALL da precursori di cellule B ad alto rischio che assumevano dosi endovenose di Oncaspar da 2.500 U/m² SC durante le fasi di induzione e consolidamento. Le concentrazioni plasmatiche di L-asparagina si sono ridotte al di sotto del limite di quantificazione del saggio entro 24 ore dall'induzione e dalla prima dose di consolidamento di Oncaspar e la riduzione si è protratta per due settimane circa. Le concentrazioni di asparagina nel LCS si sono ridotte entro il 4° giorno dopo la prima dose di induzione e sono rimaste ampiamente non rilevabili dal 18° giorno successivo alla somministrazione.

In base ai risultati di questi due studi, una dose di Oncaspar di 2.500 U/m² SC somministrata per via intramuscolare (CCG-1962) ed endovenosa (AALL07P4) mantiene la riduzione della L-asparagina per circa due settimane dopo la somministrazione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Oncaspar sono state valutate sulla base di tre studi clinici che hanno utilizzato Oncaspar soluzione iniettabile/per infusione nel trattamento di prima linea della ALL: Studio CCG-1962 in pazienti con ALL a rischio standard; e Studio AALL07P4 in pazienti con ALL ad alto rischio; Studio DFCI 11-001 che ha arruolato pazienti con ALL con rischio standard e alto.

L'efficacia di Oncaspar nella ALL in pazienti con malattia recidivata o refrattaria, con anamnesi positiva per una precedente reazione allergica clinica alla L-asparaginasi nativa da *E. coli*, si è basata su un aggregato di 94 pazienti tratti da sei studi in aperto [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 e ASP-001C/003C].

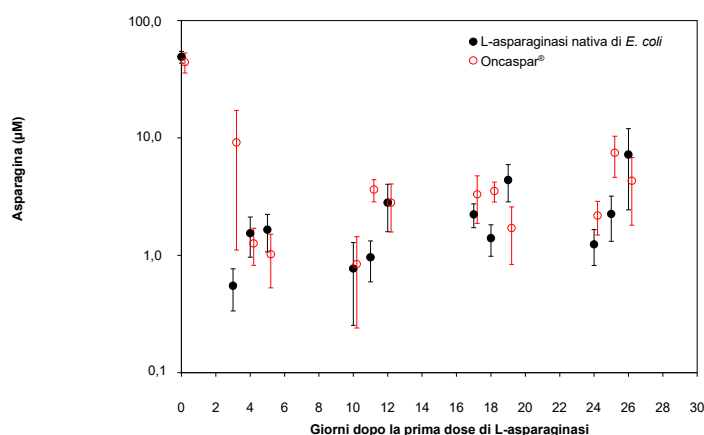
Prima linea (pazienti con ALL non ipersensibili alla L-asparaginasi nativa da *E. coli*)

La sicurezza e l'efficacia di Oncaspar sono state valutate in uno studio in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato con farmaco attivo (Studio CCG-1962). In questo studio, 118 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 9 anni con ALL a rischio standard non trattati in precedenza sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con Oncaspar o con L-asparaginasi nativa da *E. coli* nell'ambito di una terapia di associazione. Oncaspar è stato somministrato per via intramuscolare alla dose di 2.500 unità/m² SC al Giorno 3 della fase di Induzione di 4 settimane e al Giorno 3 di ognuna delle due fasi di Intensificazione ritardata della durata di 8 settimane. La L-asparaginasi nativa da *E. coli* è stata somministrata per via intramuscolare alla dose di 6.000 unità/m² SC tre volte alla settimana per un totale di 9 volte durante l'induzione e per un totale di 6 volte durante ognuna delle fasi di intensificazione ritardata.

La determinazione primaria dell'efficacia si è basata sulla dimostrazione di una deplezione simile dell'asparagina (in termini di entità e durata) nei due bracci di Oncaspar e di L-asparaginasi nativa da *E. coli*. L'obiettivo specificato nel protocollo era il raggiungimento della deplezione dell'asparagina fino a una concentrazione sierica $\leq 1 \mu\text{M}$. La percentuale di pazienti con questo livello di deplezione è risultata simile nei 2 bracci dello studio durante tutte le 3 fasi di trattamento nei punti temporali specificati nel protocollo.

In tutte le fasi di trattamento, le concentrazioni sieriche di asparagina si sono ridotte entro 4 giorni dalla prima dose di asparaginasi nella fase di trattamento e sono rimaste basse per circa 3 settimane in entrambi i bracci di Oncaspar e della L-asparaginasi nativa da *E. coli*. La Figura 1 mostra le concentrazioni sieriche di asparagina durante la fase di induzione. Gli andamenti della deplezione sierica dell'asparagina nelle 2 fasi di intensificazione ritardata sono simili all'andamento della deplezione sierica dell'asparagina nella fase di induzione.

Figura 1: Asparagina sierica media ($\pm$ errore standard) durante la fase di induzione dello Studio CCG-1962



Nota: Oncaspar (2.500 unità/m² SC per via intramuscolare) è stato somministrato al Giorno 3 della fase di induzione di 4 settimane. L-asparaginasi nativa da *E. coli* (6.000 unità/m² SC per via intramuscolare) è stata somministrata 3 volte alla settimana per 9 volte durante l'induzione.

Le concentrazioni di asparagina nel liquido cerebro spinale (LCS) sono state determinate in 50 pazienti durante la fase di induzione. L'asparagina nel LCS si è ridotta da una concentrazione media pre-trattamento di 3,1 μM a 1,7 μM al Giorno 4 ± 1 e a 1,5 μM 25 ± 1 giorni dopo la somministrazione di Oncaspar. Questi risultati sono simili a quelli osservati nel braccio di trattamento con L-asparaginasi nativa da *E. coli*.

La Tabella 2 riassume la sopravvivenza libera da eventi (Event-Free Survival, EFS) per i bracci di Oncaspar e della L-asparaginasi nativa da *E. coli*; lo Studio CCG-1962 non era stato disegnato per valutare le differenze nei tassi di EFS.

Tabella 2: Tasso di sopravvivenza libera da eventi a 3, 5 e 7 anni (Studio CCG-1962)

	Oncaspar	L-asparaginasi nativa da <i>E. coli</i>
Tasso di EFS a 3 anni, % (IC al 95%)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Tasso di EFS a 5 anni, % (IC al 95%)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Tasso di EFS a 7 anni, % (IC al 95%)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

IC= Intervallo di Confidenza

Nello Studio CCG-1962 le reazioni indesiderate più comuni sono state le infezioni, incluse due infezioni potenzialmente fatali (1 paziente in ciascun braccio). In generale, l'incidenza e la tipologia delle reazioni avverse di Grado 3 e 4 sono state simili nei due gruppi di trattamento. Due pazienti nel braccio di Oncaspar hanno avuto reazioni allergiche durante l'intensificazione ritardata (reazione allergica di Grado 1 e orticaria di Grado 3).

È stato condotto uno studio pilota per pazienti con nuova diagnosi, di età compresa tra 1 e <31 anni con ALL da precursori di cellule B ad alto rischio (Studio AALL07P4). Si trattava di uno studio in aperto, controllato, randomizzato, di confronto tra un prodotto sperimentale a base di asparaginasi pegilata e Oncaspar come componente di una polichemioterapia come trattamento di prima linea della ALL. I criteri relativi ai leucociti (GB) erano: a) 1-10 anni di età: $\text{GB} \geq 50.000/\mu\text{L}$; b) 10-30 anni di età: qualunque livello di GB; c) Precedente terapia con steroidi: qualunque livello di GB. Non era consentita la precedente somministrazione ai pazienti di chemioterapia citotossica fatta eccezione per gli steroidi e la citarabina intratecale. In questo studio sono stati arruolati complessivamente 166 pazienti, 54 dei quali randomizzati al trattamento con 2.500 U/m^2 SC di Oncaspar e 111 randomizzati al trattamento con il prodotto sperimentale a base di asparaginasi pegilata. Oncaspar è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 2.500 unità/ m^2 SC durante le fasi di induzione, consolidamento, intensificazione ritardata e mantenimento ad interim in pazienti con ALL ad alto rischio che assumevano una terapia Berlin-Frankfurt-Münster aumentata. La percentuale di pazienti nel braccio di trattamento con Oncaspar con stato negativo rispetto alla malattia minima residua (MMR) valutabile (<0,1% di cellule leucemiche nel midollo osseo) al Giorno 29 dell'induzione è stata dell'80% (40/50). A 4 anni, i tassi di EFS e sopravvivenza globale (overall survival, OS) per il braccio di trattamento con Oncaspar erano rispettivamente 81,8% [IC al 95% 62,9-91,7%] e 90,4% [IC al 95% 78,5-95,9%]. Complessivamente, nel gruppo che assumeva Oncaspar, il tasso dell'ipersensibilità di qualunque grado è stato pari al 5,8%, delle reazioni anafilattiche al 19,2% e della pancreatite al 7,7%. Il tasso della neutropenia febbrile di Grado 3 o superiore è stato pari al 15,4%.

Lo studio DFCI 11-001, condotto dal Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), è uno studio in corso multicentrico, randomizzato, controllato con principio attivo, su un prodotto sperimentale pegilato endovenoso a base di asparaginasi vs Oncaspar, in bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e <22 anni con ALL di nuova diagnosi trattati con il sostegno terapeutico di un consorzio ALL del DFCI. Complessivamente sono stati randomizzati 239 pazienti, 237 dei quali sono stati trattati con il farmaco dello studio (146 maschi e 91 femmine), di questi, 119 pazienti (115 con diagnosi di ALL) sono stati trattati con Oncaspar 2.500 U/m^2 . Il trattamento è stato somministrato durante l'induzione (Giorno 7) e quindi ogni 2 settimane per un totale di 30 settimane di terapia post-induzione. La randomizzazione dei pazienti è stata stratificata sulla base del gruppo di rischio (rischio

standard/elevato/molto elevato), includendo la ALL sia a cellule B sia a cellule T. La percentuale dei pazienti nel braccio con Oncaspar con basso MMR valutabile alla fine dell'induzione (<0,001 malattia rilevabile) al Giorno 32 era l'87,9% (80/91). In questo studio la EFS a un anno era 98,0 [IC al 95%: 92,3, 99,5]; la OS a un anno era 100 [IC al 95%: 100, 100].

Studi clinici nel trattamento di pazienti con ALL ipersensibili a L-asparaginasi nativa da *E. coli*

Sei studi in aperto hanno valutato Oncaspar in malattie ematologiche recidivate/refrattarie. In questi studi in totale 94 pazienti con diagnosi di ALL e anamnesi positiva per una precedente reazione allergica clinica alla L-asparaginasi nativa da *E. coli* sono stati esposti a Oncaspar. Un paziente ha assunto dosi di Oncaspar da 250 e 500 unità/m² SC per via endovenosa. Gli altri pazienti sono stati trattati con 2.000 o 2.500 U/m² SC somministrate per via intramuscolare o endovenosa. I pazienti hanno assunto Oncaspar come singolo agente o in associazione a una polichemioterapia. Complessivamente, nei cinque studi analizzati basati su 65 pazienti con ALL esposti a Oncaspar, utilizzando la migliore risposta terapeutica ottenuta durante l'intero studio è stata osservata remissione completa in 30 pazienti (46%), remissione parziale in 7 pazienti (11%) e un miglioramento ematologico in 1 paziente (2%). Nell'altro studio, con 29 pazienti con ALL ipersensibili esposti a Oncaspar, 11 pazienti sono stati valutati ai fini della risposta durante l'induzione. Di questi, 3 pazienti (27%) hanno ottenuto la remissione completa, 1 paziente (9%) ha riportato una remissione parziale, 1 paziente (9%) un miglioramento ematologico e 2 pazienti (18%) hanno ottenuto l'efficacia terapeutica. L'efficacia terapeutica è stata definita come un miglioramento clinico che non soddisfaceva i criteri per gli altri esiti vantaggiosi. Durante la fase di mantenimento sono stati valutati 19 pazienti, 17 dei quali (89%) hanno ottenuto la remissione completa mentre 1 paziente (5%) ha ottenuto l'efficacia terapeutica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per le proprietà farmacocinetiche di Oncaspar è stata utilizzata l'attività dell'asparaginasi misurata con un saggio enzimatico dopo la somministrazione intramuscolare (CCG-1962) ed endovenosa (AALL07P4, DFCI 11-001).

Nello Studio CCG-1962, l'attività media dell'asparaginasi ha raggiunto un valore di picco di 1 U/mL al Giorno 5 dopo l'iniezione. L'emivita media dopo l'assorbimento dalla sede dell'iniezione è stata di 1,7 giorni e l'emivita di eliminazione di 5,5 giorni. Il volume di distribuzione allo stato stazionario e la clearance sono stati stimati rispettivamente in 1,86 L/m² e 0,169 L/m².

Nello studio AALL07P4, i parametri di farmacocinetica dopo una singola dose endovenosa da 2.500 U/m² durante l'induzione sono stati calcolati con analisi farmacocinetica non compartimentale da campioni sequenziali di plasma e sono rappresentati nella Tabella 3 (vedere paragrafo 5.1). I livelli di C_{max} e AUC di Oncaspar sono risultati tendenzialmente più bassi nei maschi, nei soggetti con IMC più elevato e nei soggetti con più di 10 anni. Durante l'induzione, dopo una singola dose endovenosa di Oncaspar da 2.500 U/m², l'attività dell'asparaginasi si è mantenuta ≥0,1 U/mL fino a 18 giorni dopo la dose nel 95,3% dei soggetti.

Tabella 3: Parametri di farmacocinetica dopo una singola dose endovenosa di Oncaspar da 2.500 U/m² SC durante l'induzione (N=47; studio AALL07P4)

Parametri di farmacocinetica	Media aritmetica (DS)
C _{max} (mU/mL)*	1638 (459,1)
T _{max} (ora)*	1,25 (1,08, 5,33)†
AUC _{0-t} (mU·giorno/mL)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mU·giorno/mL)‡	16570 (4810)
t _{1/2} (giorno)‡	5,33 (2,33)
CL (L/giorno)‡	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (L)‡	1,95 (1,13)

* N=47 soggetti valutabili.

† Mediana (10°-90° percentile).

‡ N= 46 soggetti valutabili.

Nello studio DFCI 11-001, le valutazioni dell'attività dell'asparaginasi sono state effettuate dopo una singola dose endovenosa di Oncaspar da 2.500 U/m² SC durante l'induzione e ogni due settimane durante la fase post-induzione (vedere paragrafo 5.1). Durante l'induzione, l'attività plasmatica dell'asparaginasi è rimasta $\geq 0,1$ U/mL nel 93,5% dei soggetti 18 giorni dopo la somministrazione. Durante la fase post-induzione, un nadir (livello di valle) dell'attività dell'asparaginasi al di sopra di 0,4 U/mL è stato mantenuto nel 100% dei soggetti dalla Settimana 7 fino alla Settimana 25. Questi risultati indicano che quando si somministrano 2.500 U/m² SC di Oncaspar come dose singola e come dosi ripetute ogni due settimane, un'attività dell'asparaginasi clinicamente rilevante viene mantenuta per l'intero intervallo tra le somministrazioni (due settimane).

A pazienti con ALL di nuova diagnosi è stata somministrata una singola iniezione intramuscolare di Oncaspar (2.500 U/m² SC) o di asparaginasi nativa da *E. coli* (25.000 U/m² SC) o da *Erwinia* (25.000 U/m² SC). L'emivita di eliminazione plasmatica di Oncaspar è risultata più prolungata (5,7 giorni, differenza statisticamente significativa) rispetto alle emivite di eliminazione plasmatica delle asparaginasi native da *E. coli* (1,3 giorni) e da *Erwinia* (0,65 giorni). La morte cellulare immediata delle cellule leucemiche *in vivo*, misurata attraverso la fluorescenza della rodamina, è stata identica per tutte e tre le preparazioni di L-asparaginasi.

Pazienti affetti da ALL con diverse recidive sono stati trattati con Oncaspar o con asparaginasi nativa da *E. coli* nell'ambito di una terapia di induzione. Oncaspar è stato somministrato per via intramuscolare alla dose di 2.500 U/m² SC nei giorni 1 e 15 dell'induzione. L'emivita plasmatica media di Oncaspar è stata di 8 giorni nei pazienti non ipersensibili (AUC 10,35 U/mL/die) e di 2,7 giorni nei pazienti ipersensibili (AUC 3,52 U/mL/die).

Popolazioni specifiche

Gli studi controllati non sono stati disegnati per valutare formalmente la farmacocinetica di Oncaspar in popolazioni specifiche. Una valutazione della farmacocinetica di popolazione di Oncaspar basata sui dati ottenuti dagli studi AALL07P4 (e.v.), DFCI 11-001 (e.v.) e CCG-1962 (i.m.) ha riconosciuto che la clearance (lineare e saturabile) è aumentata in modo all'incirca proporzionale alla SC e che il volume di distribuzione è aumentato leggermente di più in modo proporzionale alla SC. In questa analisi non sono state individuate differenze statisticamente significative nelle caratteristiche farmacocinetiche tra soggetti maschi e femmine.

L'impatto della compromissione epatica e renale sulla farmacocinetica di Oncaspar non è stato valutato. Trattandosi di una proteina a elevato peso molecolare, pegaspargasi non viene escreta per via renale e non si prevedono modificazioni della farmacocinetica di Oncaspar nei pazienti con compromissione renale.

Dal momento che gli enzimi proteolitici responsabili del metabolismo di Oncaspar sono distribuiti nei tessuti in modo ubiquitario, non è noto il ruolo esatto del fegato: in ogni caso non si prevede che un'eventuale riduzione della funzione epatica presenti problemi di rilevanza clinica nell'uso di Oncaspar.

Non vi sono dati disponibili per i pazienti anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La comparabilità preclinica farmacocinetica/farmacodinamica tra le due forme farmaceutiche di Oncaspar, soluzione iniettabile/per infusione e polvere per soluzione, è stata dimostrata nel cane dopo dosi singole e ripetute (500 U/kg), per via endovenosa. Gli studi riferiti qui sotto sono stati effettuati con la formulazione soluzione iniettabile/per infusione.

Tossicità acuta

Solo dosi molto elevate di pegaspargasi somministrate nei topi per via intraperitoneale in dose singola (25.000 – 100.000 U/kg di peso corporeo) hanno provocato la morte del 14% dei topi trattati. Con gli stessi dosaggi è stata osservata una lieve epatotossicità. Le reazioni avverse sono state calo ponderale, piloerezione e riduzione dell'attività. La riduzione del peso della milza potrebbe essere un segno di un potenziale effetto immunosoppressivo del trattamento.

Somministrato per via endovenosa in dose singola fino a 500 U/kg di peso corporeo, pegaspargasi è stato ben tollerato nei ratti e nei cani.

Tossicità a dosi ripetute

Uno studio di 4 settimane nei ratti trattati con una dose di pegaspargasi di 400 U/kg/die per via intraperitoneale ha determinato un calo dell'ingestione di cibo e del peso corporeo rispetto al gruppo di controllo.

Uno studio a 3 mesi nei topi con pegaspargasi a dosi fino a 500 U/kg per via intraperitoneale o intramuscolare ha determinato lievi modificazioni epatocellulari solo al dosaggio intraperitoneale più elevato.

Nei cani trattati con pegaspargasi alla dose di 1.200 U/kg alla settimana per 2 settimane sono state osservate una soppressione temporanea dell'incremento del peso corporeo e una riduzione temporanea della conta leucocitaria totale. In uno dei quattro cani si è verificato anche un aumento dell'attività della transaminasi glutammico-piruvica sierica.

Immunogenicità

In uno studio di 12 settimane sui topi, nel quale pegaspargasi è stata somministrata una volta alla settimana alla dose di 10,5 U/topo per via intramuscolare o intraperitoneale, non è stata rilevata alcuna risposta immunogenica.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati effettuati studi sulla tossicità riproduttiva con pegaspargasi.

Studi di embriotossicità con L-asparaginasi hanno evidenziato un potenziale teratogeno nei ratti trattati dal giorno 6 al giorno 15 di gestazione con una dose senza effetto osservato (No Observed Effect Level, NOEL) per gli effetti teratogeni di 300 U/kg per via endovenosa. Nei conigli, dosi di 50 o 100 U/kg per via endovenosa nei giorni 8 e 9 di gestazione hanno indotto lo sviluppo di feti vitali con malformazioni congenite: non è stato determinato alcun NOEL. Malformazioni multiple ed effetti embrioletali sono stati osservati con dosi comprese nell'intervallo terapeutico. Non sono state condotte indagini circa l'effetto sulla fertilità e sullo sviluppo peri- e post-natale.

Carcinogenicità, mutagenicità, fertilità

Con pegaspargasi non sono state effettuate indagini a lungo termine sulla carcinogenicità né studi dell'effetto sulla fertilità negli animali.

Pegaspargasi non ha mostrato effetti mutagenici al test di Ames su ceppi di *Salmonella typhimurium*.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Saccarosio
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)
Acido cloridrico (per la correzione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto:

3 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura inferiore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se ciò non avviene, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso.

Soluzione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 48 ore a 2 °C-8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se ciò non avviene, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso prima dell'uso, che di solito non dovrebbero superare le 24 ore a 2 °C-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro flint di tipo I) con tappo in elastomero clorobutilico, ricoperto da un sigillo a strappo da 20 mm, contenente 3.750 U di pegaspargasi.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può causare irritazione al contatto. La polvere deve essere quindi manipolata e somministrata con particolare cautela. Devono essere evitati l'inalazione del vapore e il contatto con la cute e le mucose, soprattutto gli occhi; se il medicinale viene a contatto con occhi, cute o mucose, sciacquare immediatamente con abbondante acqua per almeno 15 minuti.

Oncaspar deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare dopo ricostituzione del prodotto. Prima della somministrazione, la polvere deve essere ricostituita con 5,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 4.2).

Istruzioni per la manipolazione

1. Il personale deve essere addestrato alla manipolazione e al trasferimento del medicinale (il personale in gravidanza deve essere esonerato dal lavorare con questo medicinale).
2. Si deve usare una tecnica asettica.
3. Si devono osservare le procedure per una corretta manipolazione degli agenti antineoplastici.
4. Durante la manipolazione di Oncaspar si raccomanda l'uso di guanti monouso e di indumenti di protezione.
5. Tutti i presidi per la somministrazione o la pulizia, inclusi i guanti, devono essere gettati in una sacca per lo smaltimento dei rifiuti ad alto rischio per essere inceneriti ad alta temperatura.

Ricostituzione

1. 5,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili vengono iniettati nel flaconcino utilizzando una siringa e un ago da 21 G.
2. Il flaconcino deve essere fatto ruotare delicatamente fino alla ricostituzione della polvere.
3. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle estranee visibili. Non utilizzare se la soluzione ricostituita è torbida o se ha formato un precipitato. Non agitare.
4. La soluzione deve essere utilizzata entro 24 ore dalla ricostituzione, se conservata a temperatura inferiore a 25 °C.

Somministrazione

1. Prima della somministrazione, i medicinali parenterali devono essere ispezionati alla ricerca di particolato, e si deve utilizzare solo una soluzione limpida, incolore e priva di particelle estranee visibili.
2. Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. La soluzione deve essere somministrata lentamente. In caso di iniezione intramuscolare, il volume non deve superare i 2 mL nei bambini e negli adolescenti e i 3 mL negli adulti.
In caso di somministrazione endovenosa, la soluzione ricostituita deve essere diluita in 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione di glucosio al 5%. La soluzione diluita può essere somministrata nell'arco di 1-2 ore insieme a un'infusione già in corso di cloruro di sodio 9 mg/mL o di glucosio al 5%. Non infondere altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa durante la somministrazione di Oncaspar (vedere paragrafo 4.2). Dopo la diluizione, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se ciò non è possibile, si può conservare la soluzione diluita a 2 °C-8 °C per un massimo di 48 ore (vedere paragrafo 6.3).

Smaltimento

Oncaspar è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale materiale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1070/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016
Data del rinnovo più recente: 20 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
 SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Per definire ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Oncaspar in pazienti con leucemia linfoblastica acuta (ALL) di nuova diagnosi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello Studio CAALL-F01, uno studio prospettico, multicentrico, di coorte che valuta l'impiego di Oncaspar come trattamento di prima linea in bambini e adolescenti con ALL in associazione a una polichemioterapia.	
Il report dello studio clinico deve essere presentato entro:	22 settembre 2027

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oncaspar 750 U/mL polvere per soluzione iniettabile/per infusione
pegaspargasi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 3.750 U di pegaspargasi
Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 750 U di pegaspargasi (750 U/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio cloruro, saccarosio, e idrossido di sodio e acido cloridrico (per la correzione del pH).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile/per infusione
1 flaconcino con 3.750 U di pegaspargasi .

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso o intramuscolare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad
Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Avvertenza: istruzioni speciali per lo smaltimento (vedere foglio illustrativo)

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1070/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Oncaspar 750 U/mL polvere per soluzione iniettabile/per infusione.
pegaspargasi
Per uso endovenoso o intramuscolare.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3.750 U

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Oncaspar 750 U/mL polvere per soluzione iniettabile/per infusione pegaspargasi

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Oncaspar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Oncaspar
3. Come viene somministrato Oncaspar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Oncaspar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Oncaspar e a cosa serve

Oncaspar contiene pegaspargasi, un enzima (asparaginasi) che agisce degradando l'asparagina, un importante componente delle proteine senza il quale le cellule non possono sopravvivere. Le cellule normali possono produrre l'asparagina autonomamente, mentre alcune cellule tumorali non ne sono in grado. Oncaspar riduce il livello di asparagina nelle cellule del sangue e arresta la crescita delle cellule tumorali.

Oncaspar viene utilizzato per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (ALL) nei bambini dalla nascita a 18 anni e negli adulti. La leucemia linfoblastica acuta è un tipo di tumore dei globuli bianchi del sangue in cui determinati globuli bianchi immaturi (chiamati linfoblasti) iniziano a crescere in modo incontrollato impedendo così la produzione di cellule del sangue funzionanti. Oncaspar viene utilizzato insieme ad altri medicinali.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Oncaspar

Non usi Oncaspar

- se è allergico a pegaspargasi o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una grave malattia del fegato .
- se ha avuto in passato la pancreatite.
- se ha avuto in passato un sanguinamento grave dopo una terapia con altri medicinali a base di asparaginasi.
- se ha avuto in passato coaguli di sangue dopo una terapia con altri medicinali a base di asparaginasi.

Informi il medico se sviluppasse qualcuna di queste condizioni. Se lei è il genitore di un bambino in trattamento con Oncaspar, informi il medico nel caso in cui suo figlio sviluppasse qualcuna delle condizioni.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di ricevere Oncaspar. Questo medicinale potrebbe non essere adatto a lei:

- se ha avuto reazioni allergiche gravi ad altre forme di asparaginasi, per esempio prurito, rossore o gonfiore delle vie aeree, perché possono verificarsi reazioni allergiche importanti a Oncaspar.
- se soffre di un disturbo della coagulazione o se ha avuto coaguli di sangue importanti.
- se ha la febbre. Questo medicinale potrebbe renderla più suscettibile alle infezioni.
- se ha avuto problemi con la funzionalità del fegato o sta usando altri medicinali che potrebbero danneggiare il fegato.
- se si utilizza Oncaspar in associazione con altri trattamenti antitumorali, possono verificarsi danni al fegato (casi gravi, pericolosi per la vita e potenzialmente fatali di malattia veno-occlusiva epatica (VOD)) con Oncaspar.
- se si utilizza Oncaspar in associazione con altri trattamenti antitumorali, possono verificarsi danni al sistema nervoso centrale.
- se soffre di dolore addominale. Durante il trattamento con Oncaspar può avere luogo un'inflammatione del pancreas, che in qualche caso ha causato la morte.

Questo medicinale può alterare i fattori della coagulazione e potrebbe aumentare il rischio di emorragia e/o coagulazione.

Nella fase post-commercializzazione è stato segnalato un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi (danno osseo) nei bambini e negli adolescenti in trattamento con Oncaspar (maggiore incidenza osservata nelle ragazze), quando il medicinale è assunto in concomitanza con glucocorticoidi (ad es. desametasone).

Se lei è il genitore di un bambino in trattamento con Oncaspar, informi il medico nel caso in cui il bambino sviluppasse qualcuna delle condizioni di cui sopra.

Durante il trattamento con Oncaspar

Durante la somministrazione di Oncaspar, rimarrà sotto stretta osservazione per un'ora dopo l'inizio del trattamento per controllare eventuali segni di gravi reazioni allergiche. Nelle vicinanze saranno disponibili adeguati presidi medici per il trattamento delle reazioni allergiche.

Ulteriori esami di monitoraggio

Durante e dopo il trattamento, per tenere sotto controllo la sua salute verranno eseguiti regolarmente esami per valutare i livelli dello zucchero nel sangue e nelle urine e la funzione del fegato e del pancreas, insieme ad altri esami, dal momento che questo medicinale può avere degli effetti sul sangue e su altri organi.

Altri medicinali e Oncaspar

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Questo è importante in quanto Oncaspar può aumentare gli effetti indesiderati degli altri medicinali per via del suo effetto sul fegato, che svolge un ruolo importante nell'eliminazione dei medicinali dal corpo. Inoltre, è particolarmente importante riferire al medico se sta anche usando uno o più dei seguenti medicinali:

- Vaccinazione con vaccini vivi entro tre mesi dal completamento del trattamento per la leucemia. Ciò aumenterà il rischio di infezioni gravi.
- Vincristina, usata per il trattamento di alcuni tipi di tumore. Se usata contemporaneamente a Oncaspar aumenta il rischio di effetti indesiderati o reazioni allergiche.
- Medicinali che riducono la capacità di coagulazione del sangue, come gli anticoagulanti (ad es., cumarina/warfarin ed eparina), dipiridamolo, acido acetilsalicilico o medicinali antinfiammatori non steroidei (come ibuprofene o naprossene). Se usati contemporaneamente a Oncaspar, aumentano il rischio di sanguinamento.
- Medicinali che per esercitare il loro effetto richiedono la divisione cellulare, per esempio il metotrexato (un medicinale usato per il trattamento del cancro nonché per quello dell'artrite) possono vedere ridotto il loro effetto.
- Prednisone, un medicinale steroideo. Se usato contemporaneamente a Oncaspar, gli effetti sulla capacità di coagulazione del sangue sono aumentati.

- Oncaspar può aumentare il rischio di osteonecrosi (danno osseo) indotta da steroidi nei bambini e negli adolescenti, con una maggiore incidenza osservata nelle ragazze, quando è assunto in concomitanza con glucocorticoidi come parte del trattamento raccomandato per la leucemia. Pertanto, se avverte un nuovo dolore osseo (ad es. dolore all'anca, al ginocchio o al dorso), informi il medico il prima possibile.
- Citarabina, un medicinale che può essere utilizzato nel trattamento antitumorale e che potrebbe interferire con gli effetti di Oncaspar.

Oncaspar può anche causare alterazioni della funzione del fegato che possono influire sul funzionamento di altri medicinali.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Non deve usare Oncaspar se è incinta perché gli effetti durante la gravidanza non sono stati studiati. Il medico deciderà se la sua malattia richiede un trattamento. Durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Oncaspar le donne in grado di rimanere incinte devono utilizzare una contraccezione affidabile. La contraccezione orale non è un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Oncaspar. Chiedi consiglio al medico per il miglior metodo contraccettivo da utilizzare. Anche gli uomini devono usare una contraccezione efficace quando essi stessi o le loro partner sono in trattamento con Oncaspar.

Non è noto se pegaspargasi sia escreto nel latte materno. Come misura precauzionale, l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con Oncaspar e non deve essere ripreso fino a dopo l'interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi né utilizzi macchinari quando usa questo medicinale, dal momento che potrebbe provare sonnolenza, stanchezza o confusione.

Oncaspar contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio per dose, per cui è essenzialmente 'privo di sodio'.

3. Come viene somministrato Oncaspar

Prima della somministrazione, potresti ricevere un'associazione di medicinali per ridurre le possibilità di avere reazioni allergiche. Il medico deciderà se tale pretrattamento è necessario.

Il trattamento con Oncaspar le è stato prescritto da un medico esperto nell'utilizzo di medicinali per il trattamento antitumorale. In base alla sua età e alla sua superficie corporea, che viene calcolata mediante l'altezza e il peso, il medico deciderà il dosaggio necessario del medicinale e con che frequenza somministrarglielo.

Il medicinale viene somministrato come una soluzione per iniezione in un muscolo o, se è il caso, in una vena.

Se le viene somministrato troppo Oncaspar

Dal momento che Oncaspar è somministrato dal personale sanitario, è molto improbabile che lei ne riceva più del necessario.

Nel caso improbabile di un sovradosaggio accidentale, lei sarà monitorato attentamente da parte del personale sanitario e trattato adeguatamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi **immediatamente** il medico qualora manifestasse qualcuno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- infiammazione o altri disturbi del pancreas (pancreatite) che provocano un forte dolore allo stomaco che può irradiarsi alla schiena, vomito, innalzamento dei livelli di zucchero nel sangue;
- gravi reazioni allergiche con sintomi quali eruzione cutanea, prurito, gonfiore, orticaria, respiro corto, battito del cuore rapido e calo della pressione sanguigna
- coaguli di sangue;
- febbre con basso numero dei globuli bianchi.

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- grave sanguinamento o formazione di lividi;
- contrazioni violente (crisi epilettiche) e perdita di coscienza;
- infezione grave con febbre molto alta;
- problemi al fegato (ad es. modifica del colore della pelle o delle urine o delle feci ed enzimi del fegato o bilirubina elevati nei risultati di laboratorio).

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- insufficienza del fegato;
- ittero;
- interruzione del flusso di bile dal fegato (colestasi);
- distruzione delle cellule del fegato (necrosi delle cellule del fegato).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- grave reazione cutanea detta necrosi tossica epidermica
- perdita della funzione renale (ad es. variazione nella produzione di urina, gonfiore dei piedi e delle caviglie)
- ictus
- grave reazione allergica che può causare perdita di coscienza e può essere pericolosa per la vita (shock anafilattico)
- Danno osseo (osteonecrosi)
- malattia veno-occlusiva (VOD) epatica, un grave tipo di danno del fegato: i sintomi possono includere un rapido aumento di peso, ritenzione di liquidi nell'addome (ascite) che causa gonfiore addominale e ingrossamento del fegato (epatomegalia)

Altri effetti indesiderati

Informi il medico se si manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- modificazioni della funzione del pancreas;
- perdita di peso;
- dolore agli arti inferiori (può essere un sintomo di trombosi), dolore al torace o respiro corto (possono essere sintomi della coagulazione del sangue nei polmoni, una condizione chiamata embolia polmonare);
- perdita dell'appetito, debolezza generalizzata, vomito, diarrea, nausea;
- innalzamento dei livelli di zucchero nel sangue
- ridotto numero di globuli bianchi

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- ridotto numero di globuli rossi;
- accumulo di liquidi nello stomaco (ascite);
- febbre e sintomi simil-influenzali;
- ulcere in bocca;
- dolore alla schiena, alle articolazioni o all'addome
- elevati livelli di grasso e colesterolo nel sangue; basso potassio nel sangue.

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile caratterizzata da mal di testa, confusione, crisi epilettiche e perdita della vista, che si risolve dopo un po' di tempo.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- ridotto numero di piastrine;
- febbre;
- cisti nel pancreas, rigonfiamento delle ghiandole salivari;
- elevati livelli di urea nel sangue; anticorpi anti-Oncaspar; alti livelli di ammonio nel sangue; livelli ridotti di zucchero nel sangue;
- sonnolenza, confusione, lieve contrazione delle dita.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato che ritiene potrebbe essere correlato alla chemioterapia, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Oncaspar

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Dopo che il medicinale è stato ricostituito e diluito, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se ciò non è possibile, si può conservare la soluzione diluita a 2 °C-8 °C per un massimo di 48 ore.

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione ricostituita è torbida o presenta particelle visibili.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni**Cosa contiene Oncaspar**

Il principio attivo è pegaspargasi. Ogni flaconcino contiene 3.750 U di pegaspargasi.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 750 U di pegaspargasi (750 U/mL).

Gli altri componenti sono: sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio cloruro, saccarosio, idrossido di sodio (per la correzione del pH), acido cloridrico (per la correzione del pH) (vedere paragrafo 2 “Oncaspar contiene sodio”).

Descrizione dell’aspetto di Oncaspar e contenuto della confezione

Oncaspar è una polvere bianca o biancastra. Dopo la ricostituzione, la soluzione è limpida, incolore e priva di particelle estranee visibili.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino di vetro con 3.750 U di pegaspargasi.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

Produttore

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Portugal

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

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

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 (Nother Ireland)
Servier Laboratoires (Ireland) LtdTel: +44
(0)1753 666409

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ogni volta che si somministra Oncaspar a un paziente, si raccomanda fortemente di registrare il nome e il numero di lotto del medicinale in modo da collegare il paziente e il lotto del medicinale.

Tenendo conto della imprevedibilità delle reazioni indesiderate, Oncaspar deve essere somministrato solamente da personale sanitario esperto nell'uso di medicinali chemioterapici antitumorali.

Soprattutto in pazienti con ipersensibilità nota ad altre forme di L-asparaginasi, durante la terapia possono verificarsi reazioni da ipersensibilità a Oncaspar, per esempio anafilassi. Una misura precauzionale di routine consiste nel tenere sotto osservazione i pazienti per un'ora tenendo pronti adeguati presidi per la rianimazione e altri mezzi necessari al trattamento dell'anafilassi (adrenalina, ossigeno, steroidi per via endovenosa, ecc.).

I pazienti devono essere informati sulle possibili reazioni di ipersensibilità a Oncaspar, compresa l'anafilassi immediata. I pazienti che ricevono Oncaspar corrono un maggior rischio di sanguinamento e disturbi trombotici. Occorre spiegare ai pazienti che Oncaspar non deve essere utilizzato contemporaneamente ad altri medicinali associati a un aumentato rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Oncaspar").

Questo medicinale può causare irritazione al contatto. La polvere deve essere quindi manipolata e somministrata con particolare attenzione. Devono essere evitati l'inalazione del vapore e il contatto con la cute e le mucose, soprattutto quella degli occhi; se il prodotto viene a contatto con occhi, cute o mucose, sciacquare immediatamente con abbondante acqua per almeno 15 minuti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni su come preparare, conservare e smaltire Oncaspar:

Istruzioni per la manipolazione

1. Il personale deve essere addestrato alla manipolazione e al trasferimento del medicinale (il personale in gravidanza deve essere esonerato dal lavorare con questo medicinale).
2. Si deve usare una tecnica asettica.
3. Si devono osservare le procedure per una corretta manipolazione degli agenti antineoplastici.
4. Durante la manipolazione di Oncaspar si raccomanda l'uso di guanti monouso e di indumenti di protezione.
5. Tutti i presidi per la somministrazione o la pulizia, inclusi i guanti, devono essere gettati in una sacca per lo smaltimento dei rifiuti ad alto rischio per essere inceneriti ad alta temperatura.

Ricostituzione

1. 5,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili vengono iniettati nel flaconcino utilizzando una siringa e un ago da 21 G.
2. Il flaconcino deve essere fatto ruotare delicatamente fino alla ricostituzione della polvere.
3. Dopo la ricostituzione, la soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle estranee visibili. Non utilizzare se la soluzione ricostituita è torbida o se ha formato un precipitato. Non agitare.
4. La soluzione deve essere utilizzata entro 24 ore dalla ricostituzione, se conservata a temperatura inferiore a 25 °C.

Somministrazione

1. Prima della somministrazione, i medicinali parenterali devono essere ispezionati alla ricerca di particolato, e si deve utilizzare solo una soluzione limpida, incolore e priva di particelle estranee visibili.
2. Il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. La soluzione deve essere somministrata lentamente. In caso di iniezione intramuscolare, il volume non deve superare i 2 mL nei bambini e negli adolescenti e i 3 mL negli adulti.
In caso di somministrazione endovenosa, la soluzione ricostituita deve essere diluita in 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di soluzione di glucosio al 5%. La soluzione diluita può essere somministrata nell'arco di 1-2 ore insieme a un'infusione già in corso di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o di glucosio al 5%. Non infondere altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa durante la somministrazione di Oncaspar. Dopo la diluizione, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente. Se ciò non è possibile, si può conservare la soluzione diluita a 2 °C-8 °C per un massimo di 48 ore.

Smaltimento

Oncaspar è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale materiale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ulteriori informazioni dettagliate sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.