

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 3750 de unități (U)** de pegaspargază*.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține 750 U de pegaspargază (750 U/ml).

* Substanța activă este un conjugat covalent de L-asparaginază derivată din *Escherichia coli* cu monometoxi polietilenglicol

** O unitate este definită ca fiind cantitatea de enzimă necesară pentru a elibera 1 μ mol de amoniac pe minut la un pH de 7,3 și la temperatura de 37 °C

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate, din aceeași clasă terapeutică. Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Oncaspar este indicat ca o componentă a terapiei combinate antineoplazice în leucemia limfoblastică acută (LAL) la copii și adolescenți de la naștere până la 18 ani și la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Oncaspar trebuie prescris și administrat de către medici și/sau personal medical cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Trebuie administrat doar în mediul spitalicesc, unde este disponibil un echipament de resuscitare adecvat. Pacienții trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru a identifica orice reacții adverse pe tot parcursul perioadei de administrare (vezi pct. 4.4).

Doze

Oncaspar este, de obicei, administrat în protocoale de chimioterapie combinată împreună cu alți agenți antineoplazici (vezi și pct. 4.5).

Premedicație recomandată

Se recomandă premedicație cu paracetamol, un blocant al receptorilor H1 (de exemplu, difenhidramină) și un blocant al receptorilor H2 (de exemplu, famotidină) cu 30-60 de minute înainte de administrarea Oncaspar, pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor asociate perfuziei și de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți și adulți ≤ 21 de ani

Doza recomandată la pacienții cu o suprafață corporală (SC) $\geq 0,6$ m² și cu vârsta ≤ 21 ani este de 2500 U de pegaspargază (echivalent cu 3,3 ml Oncaspar)/m² suprafață corporală la interval de 14 zile.

Copiii și adolescenții cu o suprafață corporală $<0,6 \text{ m}^2$ trebuie să primească 82,5 U de pegaspargază (echivalent cu 0,1 ml Oncaspar)/kg greutate corporală la interval de 14 zile.

Adulți > 21 ani

Cu excepția cazului în care este prescris altfel, dozele recomandate la adulți cu vârsta >21 de ani sunt de 2000 U/m^2 de pegaspargază (echivalentul a 2,67 ml Oncaspar)/ m^2 de suprafață corporală la interval de 14 zile.

Tratamentul poate fi monitorizat pe baza activității asparaginazei serice minime măsurate înainte de următoarea administrare de pegaspargază. Dacă valoarea activității asparaginazei nu reușește să ajungă la nivelul țintă, poate fi luată în considerare încercarea altui preparat cu asparaginază (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, așadar nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Datele disponibile la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Mod de administrare

Oncaspar poate fi administrat prin injecție intramusculară (IM) sau perfuzie intravenoasă (IV).

În cazul administrării unor volume mai mici, calea de administrare preferată este intramusculară. Când Oncaspar este administrat prin injecție intramusculară, volumul administrat într-un singur loc nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți. În cazul administrării unor volume mai mari, doza trebuie împărțită și administrată în mai multe locuri.

Administrarea perfuzabilă intravenoasă de Oncaspar se face de obicei pe o perioadă de 1 până la 2 ore în 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.

Soluția diluată poate fi administrată într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării Oncaspar.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă (bilirubină > 3 ori peste limita superioară a normalului [LSN]; transaminaze > 10 ori LSN).

Antecedente de tromboză severă în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază.

Antecedente de pancreatită, inclusiv pancreatită asociată unui tratament anterior cu L-asparaginază (vezi pct. 4.4).

Antecedente de reacții hemoragice severe în decursul unui tratament anterior cu L-asparaginază (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Anticorpii anti-asparaginază

Apariția anticorpilor anti-asparaginază poate fi asociată cu valori scăzute ale activității asparaginazei datorită potențialei activități de neutralizare a acestor anticorpi. În aceste cazuri, trebuie luată în considerare încercarea unui alt preparat cu asparaginază.

Poate fi efectuată măsurarea nivelului activității asparaginazei în ser sau plasmă pentru a exclude o reducere accelerată a activității asparaginazei.

Hipersensibilitate

În timpul terapiei pot apărea reacții de hipersensibilitate la pegaspargază, inclusiv reacții anafilactice cu potențial letal și inclusiv la pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la preparate cu asparaginază derivată din *E. coli*. Alte reacții de hipersensibilitate pot include angioedem, tumefierea buzelor, tumefiere oculară, eritem, scăderea tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit și erupție cutanată (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Se recomandă premedicația pacienților cu 30-60 de minute înainte de administrarea Oncaspar (vezi pct. 4.2).

Ca măsură de precauție de rutină, pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrare; trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare și alte mijloace adecvate tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă, etc.). Tratamentul cu Oncaspar trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de hipersensibilitate severe (vezi pct. 4.3 și 4.8). În funcție de severitatea simptomelor, poate fi indicată drept o contramăsură administrarea de antihistaminice, corticosteroizi și vasopresoare.

Efecte pancreatice

La pacienții cărora li s-a administrat Oncaspar au fost raportate cazuri de pancreatită, inclusiv pancreatită hemoragică sau necrotică, cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele pancreatitei care, dacă nu este tratată, poate deveni letală.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu Oncaspar trebuie întrerupt; dacă pancreatita se confirmă, tratamentul cu Oncaspar nu trebuie reluat.

Determinarea valorilor amilazei serice și/sau a valorilor lipazemiei trebuie efectuată frecvent pentru a identifica semnele precoce de inflamație a pancreasului. Deoarece, în cazul utilizării concomitente a Oncaspar cu prednison, poate să survină afectarea toleranței la glucoză, trebuie monitorizate valorile glicemiei.

Coagulopatie

La pacienții tratați cu pegaspargază, pot apărea evenimente trombotice grave, inclusiv tromboza sinusului sagital (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Oncaspar trebuie întrerupt la pacienții cu reacții trombotice severe.

La pacienții tratați cu pegaspargază pot apărea un timp crescut de protrombină (PT), un timp crescut de tromboplastină parțială (PTT), hipofibrinogenemie și scăderea nivelului de antitrombină III. Parametrii de coagulare trebuie monitorizați la momentul de referință și periodic în timpul tratamentului și ulterior acestuia; în special atunci când sunt utilizate în același timp alte medicamente cu efect anticoagulant (precum acidul acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene) (vezi pct. 4.5), sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi. Când se înregistrează un nivel foarte scăzut de fibrinogen sau deficit de antitrombină III (ATIII), trebuie luată în considerare o terapie de substituție adecvată.

Osteonecroză

În prezența glucocorticoizilor, osteonecroza (necroza avasculară) este o posibilă complicație a hipercoagulabilității observată la copii și adolescenți, cu o incidență mai mare observată la fete (vezi pct. 4.5 și 4.8). Prin urmare, se recomandă o monitorizare strictă la copii și adolescenți pentru a detecta orice semne/simptome clinice de osteonecroză. Decizia clinică a medicului curant trebuie să ghideze modul de abordare terapeutică pentru fiecare pacient pe baza evaluării individuale a beneficiului/riscului conform ghidurilor standard de tratament al LAL și a standardelor de îngrijire și susținere.

Efecte hepatice

Terapia concomitentă cu Oncaspar și alte medicamente hepatotoxice poate determina toxicitate hepatică gravă.

Este necesară o atenție sporită atunci când Oncaspar este administrat concomitent cu medicamente hepatotoxice, în special în caz de insuficiență hepatică preexistentă. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica modificările parametrilor funcției hepatice.

Este posibil să existe un risc crescut de hepatotoxicitate la pacienți cu cromozom Philadelphia pozitiv cărora li se administrează tratament cu inhibitori de tirozin kinază (de exemplu, imatinib) concomitent cu terapia cu L-asparaginază. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se ia în calcul utilizarea Oncaspar la aceste grupuri de pacienți.

Boala veno-ocluzivă hepatică (BVOH), inclusiv cazuri severe, care pun viața în pericol și potențial letale, au fost observate la pacienții tratați cu Oncaspar în asociere cu chimioterapie standard, inclusiv în timpul fazei de inducție a chimioterapiei multifazice (vezi pct.4.8).

Semnele și simptomele BVOH includ creșterea rapidă în greutate, retenția de lichide cu ascită, hepatomegalie, trombocitopenie și creșterea rapidă a bilirubinei. Identificarea factorilor de risc cum ar fi boala hepatică preexistentă sau antecedentele de BVOH este esențială pentru prevenirea acestora. Recunoașterea promptă și gestionarea adecvată a BVOH rămân imperative. Pacienții care suferă de această afecțiune trebuie tratați conform practicii medicale standard.

Având în vedere riscul de hiperbilirubinemie, se recomandă monitorizarea valorilor bilirubinemiei la momentul de referință și înainte de administrarea fiecărei doze.

Efecte asupra sistemului nervos central

Terapia combinată cu Oncaspar poate determina toxicitate asupra sistemului nervos central. Au fost raportate cazuri de encefalopatie (inclusiv sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă) (vezi pct. 4.8).

Oncaspar poate provoca semne și simptome la nivelul sistemului nervos central, care se pot manifesta ca somnolență, stare de confuzie, convulsii. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa aceste simptome, în special dacă Oncaspar se utilizează concomitent cu medicamente neurotoxice (cum sunt vincristina și metotrexatul; vezi pct. 4.5).

Mielosupresie

Pegaspargaza poate provoca mielosupresie, fie direct, fie indirect (prin modificarea efectelor mielosupresoare ale altor substanțe active, cum sunt metotrexatul sau 6-mercaptopurina). De aceea, utilizarea Oncaspar poate crește riscul de infecții.

Scăderea numărului limfoblaștilor circulanți este adesea foarte pronunțată, iar în primele zile de tratament se pot observa adesea niveluri normale sau prea mici de leucocite. Acest lucru poate fi asociat cu o creștere pronunțată a nivelului de acid uric seric. Este posibil să apară nefropatia urică. Pentru monitorizarea efectului terapeutic, trebuie monitorizate cu atenție hemograma din sânge periferic și măduva osoasă a pacientului.

Hiperamonemie

Asparaginaza facilitează conversia rapidă a asparaginei și glutaminei în acid aspartic și acid glutamic, amoniacul fiind produsul secundar comun al acestor două reacții (vezi pct. 5.1). Administrarea intravenoasă de asparaginază poate, așadar, să cauzeze creșterea abruptă a concentrațiilor de amoniac în sânge după administrare.

Simptomele hiperamonemiei sunt, adesea, de natură tranzitorie și pot include: greață, vărsături, cefalee, amețeală și erupție cutanată. În cazuri severe, în special la adulții mai în vârstă, poate să se dezvolte encefalopatie cu sau fără insuficiență hepatică, cu potențial letal sau letală. Dacă există simptome de hiperamonemie, concentrațiile de amoniac trebuie monitorizate îndeaproape.

Contracepție

În timpul tratamentului cu Oncaspar și cel puțin 6 luni după întreruperea Oncaspar, trebuie utilizate metode contraceptive eficiente, altele decât contraceptive orale. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și pegaspargază, utilizarea contraceptivelor orale nu este considerată o metodă de contracepție acceptabilă (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Scăderea proteinelor serice din cauza tratamentului cu pegaspargază poate crește toxicitatea altor medicamente care se leagă de proteine.

În plus, prin inhibarea sintezei proteice și a diviziunii celulare, pegaspargaza poate perturba mecanismul de acțiune al altor substanțe care necesită diviziune celulară pentru a-și face efectul, ca de ex., metotrexatul.

Metotrexatul și citarabina pot interacționa diferit cu Oncaspar: administrarea anterioară a acestora poate spori sinergic acțiunea pegaspargazei. Dacă aceste substanțe sunt administrate ulterior, efectul pegaspargazei poate fi redus antagonic.

Pegaspargaza poate interfera cu metabolizarea și clearance-ul altor medicamente, pe baza efectelor sale asupra sintezei proteinelor și funcției hepatice, precum și ca urmare a utilizării sale concomitente cu alte chimioterapice despre care se cunoaște că interacționează cu enzimele CYP.

Utilizarea Oncaspar poate determina o fluctuație a factorilor de coagulare. Acest lucru poate promova tendința de sângerare și/sau tromboză. Prin urmare, este necesară atenție la administrarea concomitentă a unor anticoagulanți precum cumarină, dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene sau atunci când se administrează un regim de chimioterapie concomitent ce include metotrexat, daunorubicină, corticosteroizi.

Când se administrează în același timp glucocorticoizi (de ex. prednison) și pegaspargază, modificările la nivelul parametrilor coagulării (de ex., scădere a fibrinogenului și deficit de antitrombină III, ATIII) pot fi pronunțate.

Pegaspargaza poate crește riscul de osteonecroză indusă de glucocorticoizi la copii și adolescenți atunci când ambele tratamente sunt administrate simultan, cu o incidență mai mare observată la fete, printr-o potențială creștere a expunerii la dexametazonă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tratamentul imediat anterior sau simultan cu vincristină poate spori toxicitatea pegaspargazei. Administrarea de Oncaspar înainte de vincristină poate crește neurotoxicitatea vincristinei. Prin urmare, vincristina trebuie administrată cu cel puțin 12 ore înainte de administrarea de Oncaspar în scopul de a minimiza toxicitatea.

Nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între pegaspargază și contraceptivele orale, din cauza hepatotoxicității pegaspargazei care poate afecta clearance-ul hepatic al contraceptivelor orale. Prin

urmare, administrarea concomitentă de Oncaspar și contraceptive orale nu este recomandată. Pentru femeile aflate în perioada fertilă trebuie utilizată o altă metodă de contracepție (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Vaccinarea simultană cu virusuri vii poate crește riscul de infecții grave ce pot fi atribuite activității imunosupresoare a pegaspargazei, prezenței afecțiunii de fond și a chimioterapiei combinate (vezi pct. 4.4). Așadar, vaccinarea cu virusuri vii nu trebuie făcută mai devreme de 3 luni după încheierea întregului tratament antileucemic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Bărbații și femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după întreruperea Oncaspar. Din moment ce nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și pegaspargază, contraceptivele orale nu sunt considerate suficient de sigure într-o astfel de situație clinică. Pentru femeile cu potențial fertil trebuie utilizată o altă metodă de contracepție, în afară de cea orală (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Datele despre utilizarea L-asparaginazei la gravide sunt limitate și nu există date despre utilizarea Oncaspar la gravide. Nu s-au efectuat studii cu pegaspargază privind reproducerea la animale însă studiile la animale cu L-asparaginază au demonstrat teratogenicitate (vezi pct. 5.3). În consecință, din cauza proprietăților sale farmacologice, Oncaspar nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită efectuarea tratamentului cu pegaspargază.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pegaspargaza este excretată în lapte. Pe baza proprietăților sale farmacologice, riscurile pentru nou-născuții/sugarii alăptați nu pot fi excluse. Ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Oncaspar și nu trebuie reîncepută decât după întreruperea Oncaspar.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul pegaspargazei asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Oncaspar are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La pacienții tratați cu Oncaspar concomitent cu alte chimioterapice au fost raportate următoarele reacții adverse: somnolență, stare de confuzie, amețelă, sincopă, convulsii.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje cât timp li se administrează Oncaspar, dacă manifestă aceste reacții adverse sau alte reacții adverse care le pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise în această secțiune sunt derivate din datele din studii clinice și din experiența de după punerea pe piață a Oncaspar la pacienții cu LAL. Profilul de siguranță se bazează pe studii multicentrice, deschise, prospective, controlate, randomizate în care s-a utilizat Oncaspar la doza de 2500 U/m² administrată intravenos sau ca tratament comparativ (studiile DFCI 11-001 și AALL07P4). În plus, pentru determinarea profilului de siguranță s-au luat în considerare și alte studii referitoare la Oncaspar cum ar fi studiul care compară farmacocinetica formulărilor lichide și liofilizate ale pegaspargazei (CL2-95014-002), studiul său rollover (CL2-95014-003) și studiile efectuate utilizând calea de administrare intramusculară (studiile CCG-1962 și CCG-1991) (vezi pct. 5.1 pentru CCG-1962 și CCG-1991).

Cele mai frecvente reacții adverse asociate Oncaspar (observate în cel puțin 2 studii cu o frecvență de >10%) au inclus: creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale

aspartat-aminotransferazei, creștere a valorilor bilirubinemiei, timp parțial de tromboplastină activată prelungit, hipertrigliceridemie, hiperglicemie și neutropenie febrilă.

Cele mai grave reacții adverse asociate Oncaspar (de grad 3 sau 4) observate în studiile DFCI 11-001 și AALL07P4 cu o frecvență de >5% au inclus: creștere a valorilor serice ale alanin-aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei, creștere a bilirubinemiei, neutropenie febrilă, hiperglicemie, creștere a valorilor lipazemiei și pancreatită.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse și frecvențele acestora sunt raportate în tabelul 1. Frecvența este definită utilizând convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacțiile adverse raportate la terapia cu Oncaspar

Clasificarea standard pe aparate, sisteme și organe, MedDRA	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: Infecții, sepsis
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente: Neutropenie febrilă
	Frecvente: Anemie, coagulopatie
	Cu frecvență necunoscută: Insuficiență medulară
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente: Hipersensibilitate, urticarie, reacție anafilactică
	Cu frecvență necunoscută: Șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente: Scăderea apetitului, hiperglicemie
	Frecvente: Hiperlipidemie, hipercolesterolemie
	Cu frecvență necunoscută: Cetoacidoză diabetică, hipoglicemie
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută: Stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: Convulsii, neuropatie motorie periferică, sincopă
	Rare: Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă
	Cu frecvență necunoscută: Somnolență, tremor*
Tulburări vasculare	Foarte frecvente: Embolie**
	Frecvente: Tromboză***
	Cu frecvență necunoscută: Accident vascular cerebral, hemoragie, tromboză a sinusului sagital superior
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: Hipoxie
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: Pancreatită, diaree, dureri abdominale, greață
	Frecvente: Vărsături, stomatită, ascită
	Rare: Pancreatită necrotică, pancreatită hemoragică
	Cu frecvență necunoscută: Pseudochist pancreatic, parotidită*

Clasificarea standard pe aparate, sisteme și organe, MedDRA	Reacții adverse
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente: Erupție cutanată tranzitorie Cu frecvență necunoscută: Necroliză epidermică toxică*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente: Hepatotoxicitate, încărcare grasă a ficatului Rare: Necroză hepatică, icter, colestază, insuficiență hepatică Cu frecvență necunoscută: Boală veno-ocluzivă hepatică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: Dureri la nivelul extremităților Cu frecvență necunoscută: Osteonecroză (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută: Insuficiență renală acută*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută: Febră
Investigații diagnostice	Foarte frecvente: Scădere ponderală, hipoalbuminemie, valori serice crescute ale alanin-aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat-aminotransferazei, hipertrigliceridemie, valori scăzute ale fibrinogenului în sânge, valori crescute ale lipazemiei, valori crescute ale amilazemiei, timp parțial de tromboplastină activată prelungit, valori crescute ale bilirubinemiei, scăderea nivelului de antitrombină III****, număr scăzut al neutrofilelor**** Frecvente: Timp de protrombină prelungit, raport normalizat internațional crescut, hipokaliemie, valori crescute ale colesterolemiei, hipofibrinogenemie, valori crescute ale gama-glutamil transferazei Cu frecvență necunoscută: Valori crescute ale uremiei, anticorpi anti-pegaspargază prezenți, număr scăzut al trombocitelor, hiperamoniemie

*Reacții adverse observate cu alte asparaginaze din clasă

**Cazurile de embolie pulmonară, tromboză venoasă, tromboză venoasă a membrelor și tromboflebită superficială au fost observate în studiul DFCI 11-001.

***Legendă: tromboză SNC

****Cazurile de scădere a nivelului de antitrombină III și a numărului de neutrofile au fost observate în studiile CL2-95014-002 și CL2-95014-003

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În asociere cu tratamentul cu asparaginază au fost observate următoarele reacții adverse. Deși nu au fost asociate în mod specific cu utilizarea pegaspargazei, acestea pot apărea în asociere cu utilizarea Oncaspar:

Tulburări hematologice și limfatice

Oncaspar poate provoca mielosupresie ușoară până la moderată și pot fi afectate toate cele trei linii celulare sanguine.

Aproximativ jumătate din hemoragiile și trombozele grave afectează vasele cerebrale și pot duce, de ex., la accident vascular, convulsie, dureri de cap sau pierderea conștienței.

Tulburări ale sistemului nervos

Oncaspar poate provoca disfuncții ale sistemului nervos central care se pot manifesta drept convulsii și, mai puțin frecvent, ca stare de confuzie și somnolență (stare de conștiență ușor afectată).

În cazuri rare, poate surveni sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR).

În cazuri foarte rare, a fost descris un tremor ușor la nivelul degetelor.

Tulburări gastro-intestinale

Aproximativ jumătate din pacienți dezvoltă reacții gastrointestinale ușoare până la moderate cum sunt pierderea apetitului, greață, vărsături, crampe abdominale, diaree și pierderea în greutate.

Pancreatita acută poate apărea frecvent. Există raportări izolate privind formarea de pseudochisturi (până la patru luni după ultimul tratament).

Pancreatita necrotică sau hemoragică survine rar. Pentru tratamentul cu L-asparaginază, a fost descris un singur caz de pancreatită cu parotidită acută simultană. În cazuri izolate s-au raportat pancreatita hemoragică sau necrotică cu evoluție letală.

Amilaza serică poate crește în timpul terapiei cu Oncaspar, dar și după încheierea acesteia.

Tulburări renale și ale căilor urinare

În cazuri rare în timpul tratamentului cu regimuri conținând L-asparaginază poate apărea insuficiența renală acută.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

La nivelul pielii se pot manifesta reacții alergice. A fost descris un singur caz de necroliză epidermică toxică (sindromul Lyell) în asociere cu L-asparaginaza.

Tulburări endocrine

Afectarea funcției pancreatice endocrine se poate observa în mod obișnuit și este exprimată în principal sub forma unui metabolism anormal al glucozei. Au fost descrise atât cetoacidoză diabetică, cât și hiperglicemie hiperosmolară, care, în general, răspund la administrarea de insulină.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvent a fost observată o modificare a nivelului lipidelor serice și modificări ale valorilor serice ale lipidelor, în cele mai multe cazuri, fără simptome clinice.

În mod regulat apare o creștere a concentrației plasmatice de uree care este independentă de doză și care aproape întotdeauna reprezintă semn de dezechilibru metabolic pre-renal.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

După administrare poate apărea febra, care, de obicei, dispare spontan.

Tulburări ale sistemului imunitar

Au fost detectați anticorpii specifici față de pegaspargază; mai puțin frecvent, au fost asociați cu reacțiile de hipersensibilitate. De asemenea, au fost înregistrați anticorpi neutralizanți cu reducerea eficacității clinice.

În timpul tratamentului pot apărea reacții de hipersensibilitate la Oncaspar, inclusiv anafilaxie care poate pune viața în pericol, angioedem, edem al buzelor, edem al ochilor, eritem, scădere a tensiunii arteriale, bronhospasm, dispnee, prurit și erupție cutanată tranzitorie (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Modificarea valorilor testelor hepatice este frecventă. S-a observat în mod frecvent o creștere a transaminazelor serice și a bilirubinei serice, independent de doză.

O creștere rapidă în greutate, retenție de lichide cu ascită, hepatomegalie, asociate cu creșterea rapidă a bilirubinei serice și trombocitopenie persistentă pot indica un risc de apariție a BVOH severă, care, dacă este lăsată netratată, poate fi fatală (vezi pct. 4.4).

Foarte frecvent se observă încărcarea grasă a ficatului. Au fost raportate cazuri rare de colestază, icter, necroză hepatică și insuficiență hepatică cu evoluție letală.

Sinteza proteică deficitară poate duce la o scădere a proteinelor serice. La majoritatea pacienților s-a constatat o scădere a albuminei serice, independent de doză.

Tipurile reacțiilor adverse la administrarea Oncaspar sunt similare cu cele observate la administrarea L-asparaginazei non-pegilate native (de exemplu asparaginaza E.coli nativă).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj accidental cu Oncaspar. După supradozaj s-a observat creșterea enzimelor hepatice, erupție cutanată tranzitorie și hiperbilirubinemie. Nu există un tratament farmacologic specific pentru supradozaj. În cazul supradozajului, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a identifica semnele și simptomele reacțiilor adverse, iar acestea trebuie gestionate în mod corespunzător cu un tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01XX24

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al L-asparaginazei este scindarea enzimatică a aminoacidului L-asparagină în acid aspartic și amoniac. Depleția L-asparaginei în sânge duce la inhibarea sintezei proteice, a sintezei ADN și ARN, în special la nivelul blastilor leucemici, care nu sunt capabili să sintetizeze L-asparagina, determinând astfel apoptoza acestora.

Spre deosebire de aceștia, celulele normale pot sintetiza L-asparagina și sunt mai puțin afectate de depleția rapidă a acesteia în timpul tratamentului cu enzima L-asparaginază. PEGilarea nu schimbă proprietățile enzimaticale ale L-asparaginazei, însă influențează farmacocinetica și imunogenitatea enzimei.

Efecte farmacodinamice

Efectul anti-leucemic al L-asparaginazei este legat de depleția susținută de L-asparagină în sânge și lichidul cefalorahidian (LCR). Efectul farmacodinamic (FD) al Oncaspar a fost evaluat după administrarea intramusculară (studiul CCG-1962) și intravenoasă (AALL07P4).

În studiul CCG-1962, efectul FD al Oncaspar a fost evaluat prin măsurători în serie ale asparaginei în ser (n=57) și LCR (n=50) la copii și adolescenți nou diagnosticați cu LAL cu risc standard, cărora li s-au administrat trei doze intramusculare de Oncaspar (2500 Unități/m² SC), câte una în timpul inducției și două în timpul fazelor tardive de intensificare a tratamentului. O reducere a concentrației de asparagină în ser a devenit evidentă până în cea de-a 4-a zi după prima doză de inducție, aceasta atingând o valoare minimă vizibilă până în cea de-a 10-a zi după doza respectivă. Concentrațiile de asparagină în ser de aproximativ 1 μM au persistat timp de aproximativ 3 săptămâni. Concentrația de asparagină a scăzut până la <3 μM atunci când activitatea asparaginazei a fost de >0,1 U/ml. Concentrația de asparagină în LCR, de 2,3 μM pre-tratament, a scăzut la 1,1 μM în ziua a 7-a și la 0,6 μM în ziua a 28-a de inducție (vezi Eficacitate și siguranță clinică).

În studiul AALL07P4, efectul FD al Oncaspar a fost evaluat la 47 de subiecți evaluabili cu LAL cu B precursor cu risc crescut, cărora li s-au administrat intravenos doze de Oncaspar de 2500 U/m² SC în fazele de inducție și consolidare. S-a observat depleția concentrațiilor plasmatice de L-asparagină până

sub limita de cuantificare a analizei în decurs de 24 de ore după inducție și prima doză de consolidare de Oncaspar, depleția menținându-se timp de aproximativ două săptămâni. Concentrațiile de asparagină în LCR s-au redus până în cea de-a 4-a zi după doza de inducție și au rămas în mare parte nedetectabile până în cea de-a 18-a zi după administrarea dozei.

În baza rezultatelor acestor două studii, o doză de 2500 U/m² SC de Oncaspar administrată intramuscular (CCG-1962) și intravenos (AALL07P4) asigură menținerea depleției L-asparaginei timp de aproximativ două săptămâni după administrarea dozei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Oncaspar au fost evaluate pe baza a trei studii clinice utilizând Oncaspar soluție injectabilă/perfuzabilă în prima linie de tratament a LAL: studiul CCG-1962, la pacienți cu LAL cu risc standard; studiul AALL07P4, la pacienți cu LAL cu risc crescut; în studiul DFCI 11-001 s-au înrolat atât pacienți cu LAL cu risc standard, cât și pacienți cu risc crescut.

Eficacitatea Oncaspar în LAL la pacienți cu afecțiuni hematologice recidivate/refractare și cu antecedente de reacții alergice clinice la L-asparaginază *E. coli* nativă a fost calculată la un eșantion de 94 pacienți, în șase studii deschise [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 și ASP-001C/003C].

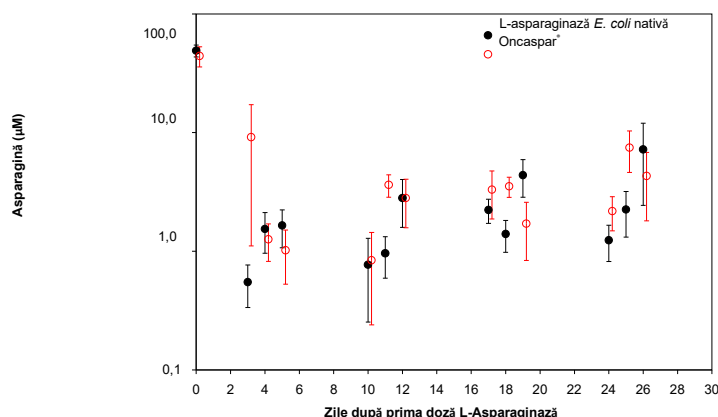
Prima linie (pacienții cu LAL nesensibili la L-asparaginaza *E. coli* nativă)

Siguranța și eficacitatea Oncaspar au fost evaluate într-un studiu deschis, multicentric, randomizat, cu control activ (Studiul CCG-1962). În acest studiu, 118 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 9 ani, cu LAL cu risc standard, fără tratament anterior, au fost randomizați 1:1 pentru Oncaspar sau L-asparaginază *E. coli* nativă, ca parte componentă a terapiei combinate. Oncaspar a fost administrată intramuscular în doză de 2500 unități/m² SC în ziua a 3-a a fazei de Inducție de 4 săptămâni și în ziua a 3-a a celor două faze Tardive de Intensificare de 8 săptămâni. L-asparaginaza *E. coli* nativă a fost administrată intramuscular în doză de 6000 unități/m² SC de trei ori pe săptămână, 9 doze în total, în timpul fazei de inducție și 6 doze în total în timpul fiecărei faze tardive de intensificare.

Determinarea primară a eficacității s-a bazat pe demonstrarea unei depleții similare a asparaginei (magnitudine și durată) în ambele grupuri de studiu, cu Oncaspar și cu L-asparaginază *E. coli* nativă. Scopul specificat de protocol a fost realizarea unei depleții a asparaginei până la o concentrație serică de ≤ 1 μ M. Proporția pacienților cu acest grad de depleție a fost similară între cele 2 grupuri de studiu, în timpul tuturor celor 3 faze de tratament la intervalele de timp specificate de protocol.

În toate fazele de tratament, concentrația serică a asparaginei a scăzut în primele 4 zile de la prima doză de asparaginază în faza de tratament și a rămas scăzută timp de aproximativ 3 săptămâni în ambele grupuri de tratament, cu Oncaspar și cu L-asparaginază *E. coli* nativă. Concentrațiile serice de asparagină în timpul fazei de inducție sunt indicate în Figura 1. Modelele de depleție a asparaginei serice în cele 2 faze tardive de intensificare sunt similare modelului de depleție a asparaginei serice în faza de inducție.

Figura 1: Valoarea medie ($\pm$ eroare standard) a asparaginei serice în timpul fazei de inducție din Studiul CCG-1962



Notă: Oncaspar (2500 unități/m² SC intramuscular) a fost administrat în Ziua a 3-a a fazei de inducție de 4 săptămâni. L-asparaginaza *E. coli* nativă (6000 unități/m² SC intramuscular) a fost administrată de 3 ori pe săptămână, în 9 doze în timpul inducției.

Concentrația de asparagină în LCR a fost determinată la 50 de pacienți în timpul fazei de inducție. Asparagina din LCR a scăzut de la o concentrație medie înainte de tratament de 3,1 μM la 1,7 μM în ziua a 4-a $\pm$ 1 și la o concentrație de 1,5 μM la 25 $\pm$ 1 zile după administrarea de Oncaspar. Aceste concluzii au fost similare cu cele observate în grupul de tratament cu L-asparaginază *E. coli* nativă.

Intervalul de supraviețuire fără evenimente (SFE) în grupurile de tratament cu Oncaspar și L-asparaginaza *E. coli* nativă sunt rezumate în tabelul 2; studiul CCG-1962 nu a fost proiectat pentru a evalua diferențele survenite în SFE.

Tabelul 2: Rata de supraviețuire fără evenimente la 3, 5 și 7 ani (studiul CCG-1962)

	Oncaspar	L-asparaginază <i>E. coli</i> nativă
Rata SFE la 3 ani, % (Î 95%)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Rata SFE la 5 ani, % (Î 95%)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Rata SFE la 7 ani, % (Î 95%)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

În studiul CCG-1962, cele mai frecvente reacții adverse au fost infecțiile, inclusiv două infecții cu potențial letal (1 pacient în fiecare grup de studiu). În general, incidența și tipul reacțiilor adverse de gradul 3 și 4 au fost similare între cele două grupuri de tratament. Doi pacienți din grupul cu Oncaspar au avut reacții alergice în timpul fazei de intensificare tardivă (IT) IT #1 (reacție alergică de grad 1 și erupții cutanate de grad 3).

A fost realizat un studiu pilot la pacienți nou diagnosticați cu vârsta cuprinsă între 1 și <31 de ani cu LAL cu B precursor cu risc înalt (Studiul AALL07P4). Acesta a fost un studiu deschis, controlat, randomizat, comparând un medicament care conține asparaginază pegilată în curs de cercetare cu Oncaspar, ca o componentă a polichimioterapiei ca tratament de primă linie al LAL. Criteriile din punct de vedere al numărului de leucocite (WBC) au fost: a) Vârsta cuprinsă între 1-10 ani: WBC $\geq$ 50000/μl; b) Vârsta cuprinsă între 10-30 ani: Orice WBC; c) Tratament anterior steroidian: Orice WBC. Pacienților nu li s-a permis efectuarea unei chimioterapii citotoxice anterioare, cu excepția tratamentului steroidian și a citarabinei administrate intratecal. În total în acest studiu au fost înrolați 166 de pacienți; 54 pacienți au fost randomizați pentru tratamentul cu 2500 U/m² SC Oncaspar și 111 pacienți au fost randomizați pentru tratamentul cu medicamentul cu asparaginază pegilată în curs de cercetare. Oncaspar a fost administrat intravenos în doză de 2500 unități/m² SC în timpul

fazelor de Inducție, Consolidare, Intensificare tardivă și Întreținere intermediară la pacienții cu LAL cu risc înalt care au primit tratament Berlin-Frankfurt-Münster augmentat. Procentul de pacienți din brațul de tratament cu Oncaspar cu status negativ evaluabil de boală minimă reziduală (BMR) ($<0,001$ celule leucemice în măduva osoasă) în ziua 29 a inducției a fost de 80% (40/50). La 4 ani, SFE și supraviețuirea globală (SG) a pacienților din grupul de tratament cu Oncaspar au fost de 81,8% [ÎI 95% 62,9-91,7%] și respectiv 90,4% [ÎI 95% 78,5-95,9%]. În general, în grupul pacienților care au primit Oncaspar, frecvența hipersensibilității indiferent de grad a fost de 5,8%, a reacțiilor anafilactice a fost de 19,2% și a pancreatitei, de 7,7%. Frecvența neutropeniei febrile de gradul 3 sau mai mare a fost de 15,4%.

Studiul DFCI 11-001, derulat de Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), este un studiu multicentric, randomizat, controlat activ, în derulare, referitor la un medicament în curs de cercetare, cu administrare intravenoasă, care conține asparaginază pegilată comparat cu Oncaspar în tratamentul copiilor, adolescenților și adulților cu vârsta între 1 și <22 de ani nou diagnosticați cu LAL, tratați cu o terapie de fond concepută de consorțiul LAL al DFCI. Un total de 239 de pacienți au fost randomizați, dintre care 237 au fost tratați cu medicamentul studiului (146 de sex masculin și 91 de sex feminin), iar dintre aceștia, 119 de pacienți (115 având diagnosticul de LAL) au fost tratați cu Oncaspar 2500 U/m^2 . Tratamentul a fost administrat pe parcursul inducției (ziua 7), apoi o dată la 2 săptămâni, pentru un total de 30 de săptămâni de terapie post-inducție. Randomizarea pacienților a fost stratificată în funcție de grupul de risc (standard/crescut/foarte crescut), incluzând atât LAL cu celule B, cât și LAL cu celule T. Procentul de pacienți din brațul de tratament cu Oncaspar cu BMR redusă evaluabilă la sfârșitul inducției ($<0,001$ boală detectabilă) în ziua 32 a fost de 87,9% (80/91). Rata SFE la un an a fost de 98,0 [ÎI 95% 92,3, 99,5]; rata SG la un an a fost de 100 [ÎI 95% 100, 100] în acest studiu.

Pacienții cu LAL cu hipersensibilitate la L-asparaginaza *E. coli* nativă

Șase studii deschise au evaluat Oncaspar în afecțiunile hematologice recidivate/refractare. În aceste studii au fost supuși tratamentului cu Oncaspar în total 94 de pacienți diagnosticați cu LAL, cu antecedente de reacții alergice clinice la L-asparaginază *E. coli* nativă. Un pacient a primit doze de Oncaspar de 250 și $500 \text{ Unități/m}^2 \text{ SC}$ intravenos. Restul pacienților au fost tratați cu 2000 sau $2500 \text{ U/m}^2 \text{ SC}$ administrate intramuscular sau intravenos. Pacienții au primit Oncaspar în monoterapie sau în combinație cu polichimioterapie. În total, din cinci studii analizate incluzând 65 de pacienți cu LAL expuși la tratamentul cu Oncaspar utilizând cel mai mare răspuns terapeutic în timpul întregului studiu, a fost observată remisiunea completă la 30 de pacienți (46%), remisiunea parțială la 7 pacienți (11%) și ameliorarea hematologică la 1 pacient (2%). În celălalt studiu, care a inclus 29 de pacienți cu LAL cu hipersensibilitate expuși la Oncaspar, 11 pacienți au fost evaluați din punct de vedere al răspunsului în timpul inducției. Dintre aceștia, 3 pacienți (27%) au obținut o remisiune completă, 1 pacient (9%) remisiune parțială, 1 pacient (9%) a obținut o ameliorare hematologică și 2 pacienți (18%) au obținut eficacitate terapeutică. Eficacitatea terapeutică a fost definită ca ameliorare clinică, dar care nu a îndeplinit criteriile pentru celelalte evoluții benefice. În timpul fazei de întreținere au fost evaluați 19 pacienți, dintre care 17 pacienți (89%) au obținut o remisiune completă și 1 pacient (5%) eficacitate terapeutică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale Oncaspar s-au bazat pe măsurarea activității asparaginazei prin analiză enzimatică după administrare intramusculară (CCG-1962) și intravenoasă (AALL07P4, DFCI 11-001).

În studiul CCG-1962, activitatea medie a asparaginazei a ajuns la valoarea maximă de 1 U/ml în ziua 5 după injectare. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu după absorbția de la nivelul locului de injectare a fost de 1,7 zile, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 5,5 zile. Volumul de distribuție la starea de echilibru și clearance-ul au fost estimate la $1,86 \text{ l/m}^2$ și, respectiv, $0,169 \text{ l/m}^2$.

În studiul AALL07P4, parametrii FC după o doză unică de 2500 U/m^2 administrată intravenos în timpul inducției au fost calculați prin analiză FC non-compartimentală, folosind probe secvențiale de plasmă, și sunt prezentați în Tabelul 3 (vezi pct. 5.1). $C_{\max}$ și ASC pentru Oncaspar au fost mai reduse

la subiecți de sex masculin, subiecți cu indice de masă corporală (IMC) mai mare și subiecți cu vârstă >10 ani. În timpul inducției, după o doză unică de Oncaspar de 2500 U/m² administrată intravenos, activitatea asparaginazei la ≥0,1 U/ml s-a menținut timp de până la 18 zile după administrarea dozei la 95,3% dintre subiecți.

Tabelul 3: Parametri farmacocinetici după o doză unică de Oncaspar de 2500 U/m² SC administrată intravenos în timpul inducției (N=47; studiul AALL07P4)

Parametri FC	Media aritmetică (DS)
C_{max} (mU/ml)*	1638 (459,1)
T_{max} (ore)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
ASC_{0-t} (mU·zi/ml)*	14810 (3555)
ASC_{0-∞} (mU·zi/ml)[‡]	16570 (4810)
t_{1/2} (zi)[‡]	5,33 (2,33)
Cl (l/zi)[‡]	0,2152 (0,1214)
Vse (l)[‡]	1,95 (1,13)

* N=47 de subiecți evaluabili.

[†] Mediana (centilele 10, 90).

[‡] N=46 de subiecți evaluabili.

În studiul DFCI 11-001 s-au realizat evaluări ale activității asparaginazei după o doză unică de Oncaspar de 2500 U/m² SC administrată intravenos în timpul inducției și o dată la două săptămâni în perioada post-inducție (vezi pct. 5.1). În timpul inducției, activitatea plasmatică a asparaginazei la ≥0,1 U/ml s-a menținut la 93,5% dintre subiecți timp de 18 zile după administrare. În faza post-inducție, o valoare minimă a activității asparaginazei peste 0,4 U/ml s-a menținut la 100% dintre subiecți între săptămâna 7 și săptămâna 25. Aceste rezultate indică faptul că, atunci când Oncaspar 2500 U/m² SC se administrează sub formă de doze unice și repetate o dată la două săptămâni, activitatea relevantă clinic a asparaginazei se menține pe parcursul întregului interval dintre administrarea dozelor (adică două săptămâni).

Pacienții cu LAL nou diagnosticată au primit o singură injecție intramusculară de Oncaspar (2500 U/m² SC) sau asparaginază nativă din *E. coli* (25000 U/m² SC) sau din *Erwinia* (25000 U/m² SC). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al Oncaspar a fost statistic mai mare (5,7 zile) decât timpurile de înjumătățire plasmatică ai asparaginazelor native din *E. coli* (1,3 zile) și *Erwinia* (0,65 zile). Moartea celulară imediată a celulelor leucemice *in vivo*, măsurată prin fluorescență cu rhodamină, a fost asemănătoare pentru toate cele trei preparate cu L-asparaginază.

Pacienții cu LAL cu câteva recidive au fost tratați fie cu Oncaspar, fie cu asparaginază nativă din *E. coli* ca parte a terapiei de inducție. Oncaspar a fost administrat intramuscular în doză de 2500 U/m² SC în zilele 1 și 15 de inducție. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al Oncaspar a fost de 8 zile la pacienții fără hipersensibilitate (ASC 10,35 U/ml/zi) și de 2,7 zile la pacienții cu hipersensibilitate (ASC 3,52 U/ml/zi).

Grupe speciale de pacienți

Studiile controlate nu au fost concepute pentru a evalua formal farmacocinetica Oncaspar la grupe speciale de pacienți. O evaluare farmacocinetică a Oncaspar la diferite grupe de pacienți, bazată pe datele obținute din studiile AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) și CCG-1962 (IM) a arătat că clearance-ul (liniar și saturabil) a crescut aproximativ proporțional cu SC și volumul de distribuție a crescut puțin proporțional cu SC. În această analiză nu s-au constatat diferențe semnificative ale caracteristicilor FC între subiecții de sex masculin și cei de sex masculin.

Impactul insuficienței renale și hepatice asupra caracteristicilor FC ale Oncaspar nu a fost evaluat. Având în vedere că pegaspargaza este o proteină cu greutate moleculară mare, nu este excretată pe cale renală, așadar nu se estimează modificarea farmacocineticii Oncaspar la pacienții cu insuficiență renală.

Având în vedere că enzimele proteolitice responsabile pentru metabolizarea Oncaspar sunt distribuite ubicuitar în țesuturi, rolul exact al ficatului nu este cunoscut; astfel, nu sunt estimate probleme clinice semnificative determinate de utilizarea Oncaspar, în cazul unei eventuale scăderi a funcției hepatice.

Nu există date disponibile la pacienții vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Comparabilitatea caracteristicilor nonclinice farmacocinetice/farmacodinamice între cele două formule farmaceutice de Oncaspar, soluție injectabilă/perfuzabilă și pulberea pentru soluție, a fost demonstrată la câini după doze unice și repetate (500 U/kg), administrate pe cale intravenoasă. Studiile menționate mai jos au fost efectuate cu formula soluție injectabilă/perfuzabilă.

Toxicitate acută

Numai doze foarte mari de pegaspargază administrate șoarecilor intraperitoneal în doză unică (25000 – 100000 U/kg corp) au determinat moartea a 14% dintre toți șoarecii tratați. La aceleași doze a fost observată o hepatotoxicitate ușoară. Reacțiile adverse au fost scăderea ponderală, erecția foliculilor piloși și activitate redusă. Greutatea splenică redusă poate fi un semn de potențial efect de imunosupresie cauzată de tratament.

Pegaspargaza a fost bine tolerată la șobolani și la câini atunci când a fost administrată intravenos în doze unice de până la 500 U/kg de greutate corporală.

Toxicitate la doze repetate

Un studiu pe durata a 4 săptămâni efectuat pe șobolani tratați cu o doză de pegaspargază de 400 U/kg/zi intraperitoneal, a determinat o scădere a aportului alimentar și a masei corporale, în comparație cu grupul de control.

Un studiu realizat timp de 3 luni cu pegaspargază în doze de până la 500 U/kg administrate intraperitoneal sau intramuscular la șoareci a relevat ușoare modificări hepatocelulare numai după cele mai mari doze administrate intraperitoneal.

La câinii tratați cu pegaspargază 1200 U/kg pe săptămână timp de 2 săptămâni au fost observate o supresie temporară a creșterii masei corporale și o scădere ușoară temporară a numărului total de leucocite. De asemenea, la unu din patru câini s-a constatat o creștere a activității transaminazei glutamat piruvic serice.

Imunogenitate

Nu a fost detectat niciun răspuns imunogenic într-un studiu pe șoareci desfășurat pe durata a 12 săptămâni în care pegaspargaza a fost administrată săptămânal în doze de 10,5 U/șoarece intramuscular sau intraperitoneal.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere cu pegaspargază.

Studiile de embriotoxicitate cu L-asparaginaza au evidențiat un potențial teratogenic la șobolani tratați din ziua 6 până în ziua 15 de gestație cu un nivel fără efect vizibil (NFEV) pentru efecte teratogene la 300 U/kg intravenos. La iepuri, dozele de 50 sau 100 U/kg intravenos în zilele 8 și 9 de gestație au indus apariția unor malformații congenitale la feți viabili: nu a fost determinat NFEV. Mai multe malformații și efecte letale pentru embrion au fost observate la doze în intervalul terapeutic. Nu s-au efectuat investigații privind efectul asupra fertilității și asupra dezvoltării peri și postnatale.

Carcinogenitate, mutagenitate, fertilitate

Nu s-au efectuat investigații pe termen lung referitoare la carcinogenitate sau studii despre efectul asupra fertilității la animale cu pegaspargază.

Pegaspargaza nu a fost mutagenică în testul Ames utilizând tulpini de *Salmonella typhimurium*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic heptahidrat
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Clorură de sodiu
Zaharoză
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:

3 ani.

Soluția reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică după preparare a fost demonstrată timp de 24 ore la temperaturi sub 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale substanței preparate sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică după preparare a fost demonstrată timp de 48 de ore la temperaturi de 2 °C – 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare ale substanței preparate sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi de 2 °C până la 8 °C, cu excepția cazului în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă mată de tip I cu dop din elastomer clorobutil și acoperit cu un sigiliu din aluminiu de 20 mm, care conține 3750 U pegaspargază.

Ambalaj cu câte 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament poate provoca iritații la contact. Prin urmare, pulberea trebuie manevrată și administrată cu atenție deosebită. Trebuie evitate inhalarea vaporilor și contactul cu pielea și membranele mucoase, în special a ochilor; în cazul în care medicamentul intră în contact cu ochii, pielea sau membranele mucoase, clătiți imediat cu multă apă, timp de cel puțin 15 minute.

Oncaspar trebuie administrat intravenos sau intramuscular după reconstituirea medicamentului. Pulberea trebuie reconstituită înainte de administrare cu 5,2 ml de apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 4.2).

Instrucțiuni pentru manipulare

1. Personalul trebuie să fie instruit cu privire la modul de manipulare și transfer al medicamentului (personalul medical însărcinat trebuie să evite să lucreze cu acest medicament).
2. Trebuie utilizată o tehnică aseptică.
3. Trebuie respectate procedurile pentru manipularea agenților antineoplazici.
4. La manipularea Oncaspar se recomandă utilizarea mănușilor de unică folosință și a unui echipament de protecție.
5. Toate articolele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie introduse în pungi de eliminare a deșeurilor cu risc ridicat, pentru a fi incinerate la temperaturi înalte.

Reconstituirea

1. 5,2 ml apă pentru preparate injectabile sunt injectați în flacon, utilizând o seringă și un ac cu calibrul 21.
2. Flaconul trebuie întors ușor, până când pulberea este reconstituită.
3. După reconstituire, soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule străine vizibile. Nu utilizați dacă observați că soluția reconstituită are aspect tulbure sau dacă s-a format un precipitat. A nu se agita.
4. Soluția trebuie utilizată în decurs de 24 de ore după reconstituire, când este păstrată la temperaturi sub 25 °C.

Administrarea

1. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate pentru a observa eventuale particule; trebuie utilizată doar o soluție limpede, incoloră, fără particule străine vizibile.
2. Medicamentul trebuie administrat intravenos sau intramuscular. Soluția trebuie administrată lent.
În cazul administrării intramusculare, volumul nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți.
În cazul administrării intravenoase, soluția reconstituită trebuie diluată în 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau în soluție de glucoză 5%.
Soluția diluată poate fi administrată într-un interval de 1 până la 2 ore, într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de clorură de sodiu 9 mg/ml sau de glucoză 5%. Nu injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării Oncaspar (vezi pct. 4.2).
După diluare, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu este posibilă utilizarea imediată, soluția diluată poate fi păstrată la temperaturi de 2 °C – 8 °C până la 48 de ore (vezi pct. 6.3).

Eliminarea

Oncaspar este de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1070/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
SUA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): În scopul de a defini în continuare eficacitatea și siguranța Oncaspar la pacienții cu leucemie acută limfoblastică recent diagnosticată, DAPP trebuie să prezinte rezultatele studiului CAALL-F01, un studiu de cohortă multicentric prospectiv de evaluare a Oncaspar utilizat în tratamentul de primă linie al copiilor și adolescenților cu LAL împreună cu polichimioterapie. Raportul studiului clinic trebuie trimis până la data de:	22 Septembrie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
pegaspargază

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 3750 U de pegaspargază
După reconstituire, 1 ml de soluție conține 750 U de pegaspargază (750 U/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat disodic heptahidrat, clorură de sodiu, zaharoză și hidroxid de sodiu și acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
1 flacon cu 3750 U de pegaspargază.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă sau intramusculară.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
După reconstituire, soluția trebuie utilizată imediat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Atenție: instrucțiuni speciale de manipulare (vezi prospectul)

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1070/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
pegaspargază
Pentru administrare intravenoasă sau intramusculară.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot.

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3750 U

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Oncaspar 750 U/ml pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă pegaspargază

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Oncaspar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Oncaspar
3. Cum vi se administrează Oncaspar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Oncaspar
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Oncaspar și pentru ce se utilizează

Oncaspar conține pegaspargază, o enzimă (asparaginază) care descompune asparagina, o componentă importantă a proteinelor, fără de care celulele nu pot supraviețui. Celulele normale pot produce asparagină pentru utilizarea proprie, în timp ce anumite celule canceroase nu pot. Oncaspar scade nivelul de asparagină în celulele canceroase din sânge și oprește dezvoltarea celulelor canceroase.

Oncaspar se utilizează în tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL) la copii de la naștere până la vârsta de 18 ani și la adulți. LAL este un tip de cancer al leucocitelor în care anumite leucocite imature (denumite limfoblaști) încep să crească fără să poată fi controlate, împiedicând astfel producerea de celule sanguine funcționale. Oncaspar este utilizat împreună cu alte medicamente.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Oncaspar

Nu utilizați Oncaspar

- dacă sunteți alergic la pegaspargază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă ați avut pancreatită.
- dacă ați avut hemoragie gravă în urma terapiei cu asparaginază.
- dacă ați avut cheaguri de sânge în urma terapiei cu asparaginază.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vreuna dintre aceste condiții se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă sunteți părinte al unui copil care este tratat cu Oncaspar, vă rugăm să spuneți medicului dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică copilului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Oncaspar, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acest medicament poate să nu fie adecvat pentru dumneavoastră:

- dacă ați avut reacții alergice la alte forme de asparaginază, de exemplu mâncărimi, înroșire a feței sau umflare a căilor respiratorii, deoarece Oncaspar poate determina reacții alergice majore.

- dacă aveți o afecțiune hemoragică sau ați avut cheaguri de sânge grave.
- dacă faceți febră. Este posibil ca acest medicament să vă facă mai predispus la infecții.
- dacă ați avut funcție hepatică deficitară sau utilizați alte medicamente care pot afecta ficatul.
- dacă Oncaspar este utilizat în combinație cu alte tratamente împotriva cancerului, pot apărea afecțiuni ale ficatului (cazuri severe, care pun viața în pericol și potențial letale de boală veno-ocluzivă hepatică (BVOH)), în timpul tratamentului cu Oncaspar.
- dacă Oncaspar este utilizat în terapie combinată, aceasta poate duce la afecțiuni ale sistemului nervos central.
- dacă aveți dureri abdominale. În cazul tratamentului cu Oncaspar poate apărea inflamația pancreasului care, în anumite cazuri, poate cauza moartea.

Acest medicament poate determina fluctuații ale factorilor de coagulare și poate crește riscul de hemoragie și/sau formarea de cheaguri.

O reacție adversă numită osteonecroză (leziuni osoase) a fost raportată după punerea pe piață la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat Oncaspar (incidență mai mare observată la fete), atunci când sunt administrate concomitent cu glucocorticoizi (de exemplu, dexametazonă).

Dacă aveți un copil care este tratat cu Oncaspar, informați medicul dacă vreuna dintre situațiile de mai sus se aplică și copilului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu Oncaspar

În timpul administrării de Oncaspar, veți fi supravegheat îndeaproape timp de o oră de la începerea tratamentului pentru orice semne de reacții alergice grave. Echipamentul medical pentru tratarea reacțiilor alergice va fi disponibil la îndemână.

Teste de monitorizare suplimentare

Nivelurile de zahăr din sânge și urină, funcțiile pancreatică și hepatică și alte analize vor fi efectuate regulat pentru monitorizarea sănătății dumneavoastră în timpul tratamentului și după încheierea lui, deoarece acest medicament poate afecta sângele și celelalte organe.

Oncaspar împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este important deoarece Oncaspar poate crește reacțiile adverse ale altor medicamente prin efectul său asupra ficatului, care are un rol important în eliminarea medicamentelor din organism. În plus, este deosebit de important să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, de asemenea, oricare dintre următoarele medicamente:

- imunizare cu vaccinuri cu virusuri vii în următoarele trei luni de la încheierea tratamentului pentru leucemie. Aceasta vă crește riscul de infecții grave.
- vincristină, un alt medicament împotriva cancerului. Dacă este utilizat în același timp cu Oncaspar, există un risc ridicat de reacții adverse sau alergice.
- medicamente care reduc capacitatea de coagulare a sângelui, precum anticoagulante (de ex. cumarina/warfarina și heparina), dipiridamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (cum ar fi ibuprofen sau naproxen). Dacă acestea sunt utilizate în același timp cu Oncaspar, există un risc ridicat de tulburări de sângerare.
- medicamente care necesită diviziune celulară pentru a-și face efectele, de exemplu metotrexatul, un medicament utilizat în tratamentul cancerului, dar și în tratamentul artritei, ar putea avea un efect redus.
- prednison, un medicament steroidian. Dacă se utilizează în același timp cu Oncaspar, efectele asupra capacității de coagulare a sângelui sunt mărite.
- glucocorticoizi atunci când sunt administrați în același timp ca parte a tratamentului recomandat pentru leucemie, Oncaspar poate crește riscul de osteonecroză indusă de glucocorticoizi (leziuni osoase) la copii și adolescenți, cu o incidență mai mare observată la fete. Prin urmare, dacă aveți vreo durere osoasă nouă (adică durere la șold, genunchi sau spate), vă rugăm să vă informați medicul cât mai curând posibil.
- citarabina, un medicament care poate fi utilizat în tratamentul cancerului și poate interfera cu efectele Oncaspar.

Oncaspar poate determina și modificări ale funcției hepatice care pot afecta modul de acțiune al altor medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Oncaspar dacă sunteți gravidă, deoarece efectele sale pe timpul sarcinii nu au fost studiate. Medicul dumneavoastră va decide dacă boala dumneavoastră necesită tratament. Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze o metodă de contracepție de încredere în timpul tratamentului și cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului cu Oncaspar. Contracepția orală nu este o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Oncaspar. Cereți sfatul medicului în legătură cu cea mai bună metodă de contracepție pe care o puteți utiliza. De asemenea, și bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă dacă ei sau partenerele lor primesc tratament cu Oncaspar.

Nu se cunoaște dacă pegaspargaza este excretată în laptele matern. Ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Oncaspar și nu trebuie reluată decât după întreruperea tratamentului cu Oncaspar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje când utilizați acest medicament, deoarece poate crea stări de somnolență, oboseală sau confuzie.

Oncaspar conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu per doză, adică, în esență, „nu conține sodiu”.

3. Cum vi se administrează Oncaspar

Înainte de administrare este posibil să primiți o combinație de medicamente pentru a reduce șansele de a avea reacții alergice. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesară o astfel de premedicație.

Tratamentul cu Oncaspar v-a fost prescris de către un medic cu experiență în medicamentele utilizate pentru tratarea cancerului. Medicul dumneavoastră va decide ce doză de medicament este necesară și cu ce frecvență trebuie administrată, în funcție de vârsta și de aria suprafeței corporale, calculată în funcție de înălțimea și greutatea dvs.

Medicamentul este administrat sub formă de soluție care se injectează în mușchi sau, dacă este mai adecvat, în venă.

Dacă vi se administrează o cantitate prea mare de Oncaspar

Deoarece medicul dumneavoastră vă va administra medicamentul, este foarte puțin probabil să vi se administreze mai mult decât aveți nevoie.

În cazul puțin probabil al unei supradoze accidentale, veți fi monitorizat cu atenție de personalul medical și veți fi tratat în mod corespunzător.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Informați medicul dumneavoastră **imediat** în cazul în care manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Inflamația sau alte afecțiuni ale pancreasului (pancreatită), care provoacă dureri abdominale puternice, care pot iradia spre spate, vărsături, creșteri ale valorilor zahărului din sânge;
- Reacții alergice grave cu simptome precum erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, umflături, erupții, respirație dificilă, bătăi rapide ale inimii și scădere a tensiunii arteriale;
- Cheaguri de sânge;
- Febră cu o concentrație mică de celule albe în sânge.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Sângerări sau echimoze grave;
- Tremor violent (convulsii) și pierdere a conștienței;
- Infecții severe cu febră foarte mare;
- Probleme cu ficatul (de exemplu, schimbarea culorii pielii sau a urinei sau scaunului și rezultatele obținute în laborator cu enzime hepatice crescute, bilirubină crescută).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Insuficiență hepatică;
- Icter;
- Blocare a circulației bilei din ficat (colestază);
- Distrugere a celulelor ficatului (necroza celulelor ficatului).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Reacție cutanată severă denumită necroliză epidermică toxică;
- Pierdere a funcției renale (de ex. modificări ale cantității de urină, umflare a picioarelor sau a gleznelor);
- Accident vascular;
- Reacție alergică severă care poate duce la pierderea cunoștinței și poate pune viața în pericol (șoc anafilactic);
- Leziuni osoase (osteonecroză);
- Boală veno-ocluzivă hepatică (BVOH), un tip de afectare gravă a ficatului: simptomele pot include creșterea rapidă în greutate, acumulare de lichide în abdomen (ascită), provocând umflarea abdomenului și mărirea ficatului (hepatomegalie).

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare din următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Modificări ale funcției pancreasului;
- Pierdere în greutate;
- Dureri ale membrelor inferioare (care ar putea fi un simptom al trombozei), durere în piept sau dificultăți de respirație (care poate fi un simptom al cheagurilor de sânge în plămâni, denumite embolie pulmonară);
- Pierdere a poftei de mâncare, stare de slăbiciune generală, vărsături, diaree, greață;
- Creștere a concentrației de zahăr în sânge;
- Număr scăzut de leucocite.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Număr redus de eritrocite în sânge;
- Acumulare de lichid în abdomen (ascită);
- Febră și simptome asemănătoare gripei;
- Afte în gură;
- Dureri de spate, de încheieturi sau abdominale;

- Concentrații crescute de grăsimi și colesterol în sânge; concentrații scăzute de potasiu în sânge.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR), un sindrom caracterizat prin dureri de cap, stare de confuzie, convulsii și pierderea vederii, care dispar după un timp.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Număr scăzut de trombocite;
- Febră;
- Chisturi la nivelul pancreasului, umflarea glandelor salivare;
- Concentrații crescute de uree în sânge; anticorpi împotriva Oncaspar; concentrații crescute de amoniac în sânge; concentrații scăzute de zahăr în sânge;
- Somnolență, confuzie, spasme ușoare la nivelul degetelor.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse despre care credeți că pot fi asociate cu chimioterapia, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Oncaspar

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

După reconstituirea și diluarea medicamentului, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu se poate utiliza imediat, soluția diluată poate fi păstrată la 2 °C – 8 °C timp de maximum 48 de ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția reconstituită are aspect tulbure sau particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Oncaspar

Substanța activă este pegaspargaza. Fiecare flacon conține 3750 U de pegaspargază.

După reconstituire, 1 ml de soluție conține 750 U de pegaspargază (750 U/ml).

Celelalte componente sunt: fosfat disodic heptahidrat, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, clorură de sodiu, zaharoză, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (vezi pct. 2 „Oncaspar conține sodiu”).

Cum arată Oncaspar și conținutul ambalajului

Oncaspar este o pulbere albă până la aproape albă. După reconstituire, soluția este clară, incoloră și fără particule străine vizibile.

Fiecare cutie conține 1 flacon de sticlă, cu 3750 U de pegaspargază.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

Producător

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când unui pacient i se administrează Oncaspar, denumirea și lotul medicamentului să fie înregistrate, pentru a crea legătura între pacient și lotul de medicament.

Din cauza impredictibilității reacțiilor adverse, Oncaspar trebuie prescris și administrat numai de către medici și personal medical cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapeutice împotriva cancerului.

În timpul terapiei cu Oncaspar pot apărea reacții de hipersensibilitate, de ex. anafilaxia, în special la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la celelalte forme ale L-asparaginazei. O măsură de precauție de rutină este monitorizarea pacientului timp de o oră având pregătit echipament de resuscitare și alte elemente necesare tratării anafilaxiei (epinefrină, oxigen, steroizi cu administrare intravenoasă etc.).

Pacienții trebuie informați despre posibilele reacții de hipersensibilitate la Oncaspar, inclusiv anafilaxia imediată. Pacienții care primesc Oncaspar prezintă un risc crescut de afecțiuni hemoragice și trombotice. Trebuie explicat pacienților că Oncaspar nu trebuie utilizat în același timp cu alte medicamente asociate cu un risc crescut de hemoragie (vezi pct. 2, „Oncaspar împreună cu alte medicamente”).

Acest medicament poate provoca iritații la contact. Prin urmare, pulberea trebuie manevrată și administrată cu o atenție deosebită. Trebuie evitate inhalarea vaporilor și contactul cu pielea și mucoasele, în special la nivelul ochilor. În cazul în care medicamentul intră în contact cu ochii, pielea sau membranele mucoase, clătiți imediat, cu multă apă, timp de cel puțin 15 minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni privind modul de preparare, păstrare și eliminare a Oncaspar

Instrucțiuni pentru manipulare

1. Personalul trebuie să fie instruit cu privire la modul de manipulare și transfer al medicamentului (personalul medical însărcinat trebuie să evite să lucreze cu acest medicament).
2. Trebuie utilizată o tehnică aseptică.
3. Trebuie respectate procedurile pentru manipularea agenților antineoplazici.
4. La manipularea Oncaspar se recomandă utilizarea mănușilor de unică folosință și a unui echipament de protecție.
5. Toate articolele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie introduse în pungi de eliminare a deșeurilor cu risc ridicat, pentru a fi incinerate la temperaturi înalte.

Reconstituirea

1. 5,2 ml apă pentru preparate injectabile sunt injectați în flacon, utilizând o seringă și un ac cu calibrul 21.
2. Flaconul trebuie întors ușor, până când pulberea este reconstituită.
3. După reconstituire, soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule străine vizibile. Nu utilizați dacă observați că soluția reconstituită are aspect tulbure sau dacă s-a format un precipitat. A nu se agita.
4. Soluția trebuie utilizată în decurs de 24 de ore după reconstituire, când este păstrată la temperaturi sub 25 °C.

Administrarea

1. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate pentru a observa eventuale particule; trebuie utilizată doar o soluție limpede, incoloră, fără particule străine vizibile.
2. Medicamentul trebuie administrat intravenos sau intramuscular. Soluția trebuie administrată lent.
În cazul administrării intramusculare, volumul nu trebuie să depășească 2 ml la copii și adolescenți și 3 ml la adulți.
În cazul administrării intravenoase, soluția reconstituită trebuie diluată în 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau în soluție de glucoză 5%.
Soluția diluată poate fi administrată într-un interval de 1 până la 2 ore, într-o perfuzie aflată deja în curs de administrare, de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 5%. Nu injectați alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă, în timpul administrării Oncaspar (vezi pct. 4.2).
După diluare, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu se poate utiliza imediat, soluția diluată poate fi păstrată la 2 °C – 8 °C timp de maximum 48 de ore.

Eliminarea

Oncaspar este de unică folosință. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Mai multe informații detaliate pot fi găsite în RCP.