

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oncaspar 750 U/ml soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 750 unità (U)** di pegaspargasi*.

Un flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 3.750 U.

*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 μ mole 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

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

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 personale sanitario esperto nell'uso di antineoplastici. Deve essere somministrato solo in ambito ospedaliero con la disponibilità di adeguati presidi per la rianimazione.

Posologia

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

Pazienti pediatrici e adulti di età ≤ 21 anni

La dose raccomandata nei pazienti con superficie corporea $\geq 0,6$ m² ed età ≤ 21 anni è di 2.500 U di pegaspargasi (equivalenti a 3,3 ml di Oncaspar)/m² di superficie corporea ogni 14 giorni.

Ai bambini con superficie corporea $< 0,6$ m² 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/m² 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 o infusione endovenosa.

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.

4.3 Controindicazioni

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

Compromissione epatica grave (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 (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

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.

Anticorpi anti-asparaginasi possono essere associati 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.

Durante la terapia, possono verificarsi reazioni da ipersensibilità a pegaspargasi, inclusa anafilassi potenzialmente fatale. Come misura precauzionale di routine, il paziente deve essere monitorato per un'ora dopo la somministrazione, avendo pronti adeguati presidi per la rianimazione e altri mezzi

necessari al trattamento dell'anafilassi (adrenalina, ossigeno, steroidi per via endovenosa, ecc.). Nei pazienti con reazioni allergiche gravi Oncaspar deve essere sospeso (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In base alla gravità dei sintomi, come contromisura può essere indicata la somministrazione di antistaminici, corticosteroidi e vasopressori.

Nei pazienti che assumono pegaspargasi possono verificarsi eventi trombotici gravi, compresa la trombosi del seno sagittale. 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) e ipofibrinogenemia. 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 inibitori sulla coagulazione, come l'acido acetilsalicilico e i medicinali antinfiammatori non steroidei (vedere paragrafo 4.5).

È necessario un monitoraggio regolare del profilo della coagulazione. Il fibrinogeno può essere considerato un parametro del sistema pro- e anti-coagulativo. In presenza di una marcata diminuzione del fibrinogeno o di un deficit di antitrombina III (ATIII), prendere in considerazione l'utilizzo di un prodotto sostitutivo mirato (es., plasma fresco congelato).

Pegaspargasi può svolgere attività immunosoppressiva. È quindi possibile che l'impiego di questo medicinale favorisca l'insorgere di infezioni nei pazienti.

La terapia di associazione con Oncaspar può dare luogo a tossicità epatica grave e a tossicità a livello del sistema nervoso centrale.

È necessario procedere con cautela quando si somministra Oncaspar in associazione con altre sostanze epatotossiche, soprattutto in presenza di una compromissione epatica preesistente. In questo caso i pazienti devono essere monitorati per evidenziare un'eventuale compromissione epatica.

In presenza di sintomi di iperammoniemia (es., nausea, vomito, letargia, irritazione), è necessario un rigoroso monitoraggio dei livelli di ammoniaca.

Esiste la possibilità di un aumento del rischio di epatotossicità quando si somministra L-asparaginasi con gli inibitori della tirosin chinasi per il trattamento della LLA Ph+, quindi è necessaria cautela quando si decide di utilizzare Oncaspar in questa popolazione di pazienti.

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.

Sono state riportate reazioni indesiderate sotto forma di pancreatite. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite che, se non trattata, potrebbe diventare fatale: dolore addominale persistente che potrebbe essere intenso, eventualmente irradiato al dorso. Se si sospetta una pancreatite, Oncaspar deve essere sospeso; se la pancreatite viene confermata non si deve riprendere la somministrazione di Oncaspar. È quindi necessario eseguire esami diagnostici adeguati dopo la sospensione della terapia con pegaspargasi. Non essendo nota con precisione la patogenesi, si possono raccomandare solo misure di supporto.

Le misurazioni dell'amilasi sierica devono essere eseguite di frequente per identificare i segni precoci di infiammazione del pancreas.

In singoli casi, è stata segnalata pancreatite emorragica o necrotizzante con esito fatale. Durante il trattamento con Oncaspar si deve effettuare il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue e nelle urine poiché potrebbero aumentare.

Durante il trattamento 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).

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 interferire in modi differenti: la somministrazione precedente di queste sostanze può incrementare in modo sinergico l'azione di Oncaspar. Se queste sostanze vengono somministrate successivamente, l'effetto di pegaspargasi può essere indebolito per antagonismo.

Pegaspargasi può interferire con il metabolismo enzimatico di altri medicinali, soprattutto nel fegato.

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.

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

Il trattamento immediatamente precedente o simultaneo con vincristina può incrementare la tossicità di pegaspargasi e aumenta il rischio di reazioni anafilattiche. 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 di associare 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 aumenta il rischio di infezioni gravi da attribuire all'attività immunosoppressiva di pegaspargasi e 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 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, alterando la capacità di reazione.

Si deve consigliare ai pazienti di non guidare né usare macchinari in presenza di confusione o sonnolenza o di altre reazioni avverse che possano compromettere la loro capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza descritto in questo paragrafo deriva dalla combinazione di reazioni avverse raccolte durante gli studi clinici e dall'esperienza post marketing con Oncaspar nei pazienti con ALL. Le analisi della sicurezza sono state effettuate prendendo in considerazione le reazioni avverse negli studi clinici 1 [CCG-1962] e 2 [AALL07P4] (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate con la terapia con Oncaspar

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni: neutropenia febbrile, anemia, coagulopatia Non nota: insufficienza midollare
Patologie endocrine	Molto comuni: iperglicemia
Patologie gastrointestinali	Molto comuni: pancreatite, diarrea, dolore addominale, nausea Comuni: vomito, stomatite Raro: pancreatite necrotizzante, pancreatite emorragica Non nota: pseudocisti pancreatica, parotite*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota: ipertensione
Patologie epatobiliari	Comuni: epatotossicità, fegato grasso Raro: necrosi epatica, itterizia, colestasi, insufficienza epatica

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Molto comuni: ipersensibilità, orticaria, reazione anafilattica Non nota: necrolisi tossica epidermica*
Infezioni ed infestazioni	Comuni: infezioni, sepsi
Esami diagnostici	Molto comuni: peso diminuito Comuni: amilasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, albumina ematica diminuita, conta dei neutrofili diminuita, conta piastrinica diminuita, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, tempo di protrombina prolungato, ipofibrinogenemia Non nota: urea ematica aumentata, anticorpi anti-pegaspargasi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni: appetito ridotto Comuni: ipertrigliceridemia, iperlipidemia, ipercolesterolemia Non nota: chetoacidosi diabetica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni: dolore agli arti
Patologie renali e urinarie	Non nota: insufficienza renale acuta*
Patologie del sistema nervoso	Comuni: crisi convulsiva, neuropatia motoria periferica, sincope Raro: sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile Non nota: sonnolenza, tremore*
Disturbi psichiatrici	Non nota: stato confusionale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni: ipossia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comuni: eruzione cutanea
Patologie vascolari	Comuni: trombosi** Non nota: accidente cerebrovascolare

*Reazioni indesiderate osservate con altre asparaginasi nella classe

**Legenda: trombosi del SNC

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 convulsiva, 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 sistemiche 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.

Patologie epatobiliari

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

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

Qualche caso di sovradosaggio dovuto a somministrazione accidentale è stato segnalato 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 siero 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 diminuzione 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. Nello Studio 1, la farmacodinamica è stata valutata in 57 pazienti pediatrici con ALL di nuova diagnosi a rischio standard trattati con tre dosi intramuscolari di Oncaspar (2.500 unità/m²), una durante la fase di induzione e due durante le due fasi di intensificazione ritardata del trattamento. L'attività farmacodinamica è stata valutata attraverso misurazioni seriali dell'asparagina nel siero (n = 57) e nel liquido cerebrospinale (LCS) (n = 50).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Oncaspar sono state valutate sulla base di due studi clinici che hanno utilizzato Oncaspar soluzione iniettabile/per infusione nel trattamento di prima linea della ALL: Studio 1 in pazienti a rischio standard e Studio 2 in pazienti ad alto rischio.

L'efficacia di Oncaspar nella LLA 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].

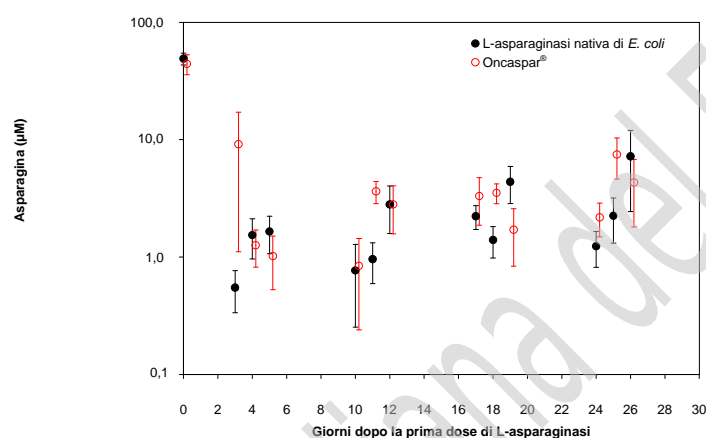
Prima linea (pazienti con ALL non ipersensibili alla L-asparaginasi nativa da *E. coli*)

La sicurezza e l'efficacia di Oncaspar sono state valutate in uno studio in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato con farmaco attivo (Studio 1). 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 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 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 1



Nota: Oncaspar (2.500 unità/m² 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 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 \pm 1 e a 1,5 μM 25 \pm 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 1 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 1)

	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 1 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 30 anni con ALL da precursori di cellule B ad alto rischio (Studio 2). Si trattava di uno studio controllato, randomizzato, di confronto tra Oncaspar e un altro prodotto a base di asparaginasi pegilata in associazione con polichemioterapia come trattamento di prima linea. I criteri relativi ai leucociti (GB) erano: a) 1-10 anni di età: $GB \geq 50.000/\mu l$; 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 $2.500 U/m^2$ di Oncaspar e 111 randomizzati al trattamento con un altro prodotto a base di asparaginasi pegilata. Oncaspar è stato somministrato per via endovenosa alla dose di $2.500 \text{ unità}/m^2$ 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-Munster aumentata. A 3 anni, i tassi di EFS e sopravvivenza globale (overall survival, OS) per il braccio di trattamento con Oncaspar erano rispettivamente 85,1% [IC al 95% 72-92%] e 92,4% [IC al 95% 81-97%]. Complessivamente, nel gruppo che assumeva Oncaspar, la frequenza dell'ipersensibilità di qualunque grado è stata pari al 9,8%, delle reazioni anafilattiche al 19,6% e della pancreatite al 5,9%. La frequenza della neutropenia febbrile di Grado 3 o superiore è stata pari al 37,9%.

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 $500 \text{ unità}/m^2$ per via endovenosa. Gli altri pazienti sono stati trattati con 2.000 o $2.500 U/m^2$ 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 hanno ottenuto la remissione completa (27%), 1 paziente ha riportato una remissione parziale (9%), 1 paziente un miglioramento ematologico (9%) e 2 pazienti hanno ottenuto l'efficacia terapeutica (18%). 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 hanno ottenuto la remissione completa (89%) mentre 1 paziente ha ottenuto l'efficacia terapeutica (5%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per le valutazioni farmacocinetiche di Oncaspar è stato utilizzato un saggio enzimatico che ha misurato l'attività dell'asparaginasi.

Negli adulti leucemici, l'attività enzimatica iniziale dopo la somministrazione endovenosa di Oncaspar è risultata proporzionale alla dose. L'emivita di eliminazione dal plasma è risultata compresa tra 1 e 6 giorni e non è stato osservato un effetto della dose.

Inoltre essa è apparsa indipendente da età, sesso, superficie corporea, funzione renale o epatica, diagnosi e gravità della malattia. Tuttavia, l'emivita terminale è risultata più breve nei pazienti ipersensibili rispetto ai pazienti non ipersensibili e la riduzione può essere dovuta alla formazione di livelli elevati di anticorpi anti-pegasparasi.

Il volume di distribuzione è risultato compreso nell'intervallo del volume stimato del plasma. Dopo un'infusione endovenosa della durata di un'ora, l'attività dell'asparaginasi è stata rilevata per almeno 15 giorni dopo il primo trattamento con Oncaspar.

A pazienti con ALL di nuova diagnosi è stata somministrata una singola iniezione intramuscolare di Oncaspar (2.500 U/m² di superficie corporea) o di asparaginasi nativa da *E. coli* (25.000 U/m² di superficie corporea) o da *Erwinia* (25.000 U/m² di superficie corporea). 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 alla dose di 2.500 U/m² di superficie corporea per via intramuscolare 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).

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

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 potenziali caratteristiche immunosoppressive del trattamento.

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

Tossicità a dosi ripetute

Uno studio di 4 settimane nei ratti con un dosaggio 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 è stata osservata una riduzione temporanea dell'incremento del peso corporeo e una lieve 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 embriofetali 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 diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

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

8 mesi.

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita 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 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.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 ml di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (in gomma) e sigillo (in alluminio) con capsula di chiusura a strappo.
Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale può causare irritazione al contatto. La soluzione 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. In caso di contatto, irrigare con abbondante acqua per almeno 15 minuti.

Prima dell'iniezione endovenosa la soluzione può essere diluita con una soluzione di glucosio al 5% o di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) iniettabile (vedere paragrafo 4.2).

Non utilizzare se la soluzione ricostituita è torbida o ha formato un precipitato.
Non agitare.

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

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

EU/1/15/1070/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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-tirosin derivata da *Escherichia coli* con monometossi-polietilen-glicole

**Una U è definita come la quantità di enzima necessaria a liberare 1 μ moles 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 personale sanitario esperto nell'uso di antineoplastici. Deve essere somministrato solo in ambito ospedaliero con la disponibilità di adeguati presidi per la rianimazione.

Posologia

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

Pazienti pediatrici e adulti di età ≤ 21 anni

La dose raccomandata nei pazienti con superficie corporea $\geq 0,6$ m² ed età ≤ 21 anni è di 2.500 U di pegaspargasi (equivalenti a 3,3 ml di Oncaspar)/m² di superficie corporea ogni 14 giorni.

Ai bambini con superficie corporea $< 0,6$ m² 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/m² 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 o infusione endovenosa.

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 grave (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 (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

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.

Anticorpi anti-asparaginasi possono essere associati 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.

Durante la terapia, possono verificarsi reazioni da ipersensibilità a pegaspargasi, inclusa anafilassi potenzialmente fatale. Come misura precauzionale di routine, il paziente deve essere monitorato per un'ora dopo la somministrazione, avendo pronti adeguati presidi per la rianimazione e altri mezzi necessari al trattamento dell'anafilassi (adrenalina, ossigeno, steroidi per via endovenosa, ecc.). Nei pazienti con reazioni allergiche gravi Oncaspar deve essere sospeso (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). In base alla gravità dei sintomi, come contromisura può essere indicata la somministrazione di antistaminici, corticosteroidi e vasopressori.

Nei pazienti che assumono pegaspargasi possono verificarsi eventi trombotici gravi, compresa la trombosi del seno sagittale. 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) e ipofibrinogenemia. 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 inibitori sulla coagulazione, come l'acido acetilsalicilico e i medicinali antinfiammatori non steroidei (vedere paragrafo 4.5).

È necessario un monitoraggio regolare del profilo della coagulazione. Il fibrinogeno può essere considerato un parametro del sistema pro- e anti-coagulativo. In presenza di una marcata diminuzione del fibrinogeno o di un deficit di antitrombina III (ATIII), prendere in considerazione l'utilizzo di un prodotto sostitutivo mirato (es., plasma fresco congelato).

Pegaspargasi può svolgere attività immunosoppressiva. È quindi possibile che l'impiego di questo medicinale favorisca l'insorgere di infezioni nei pazienti.

La terapia di associazione con Oncaspar può dare luogo a tossicità epatica grave e a tossicità a livello del sistema nervoso centrale.

È necessario procedere con cautela quando si somministra Oncaspar in associazione con altre sostanze epatotossiche, soprattutto in presenza di una compromissione epatica preesistente. In questo caso i pazienti devono essere monitorati per evidenziare un'eventuale compromissione epatica.

In presenza di sintomi di iperammoniemia (es., nausea, vomito, letargia, irritazione), è necessario un rigoroso monitoraggio dei livelli di ammoniaca.

Esiste la possibilità di un aumento del rischio di epatotossicità quando si somministra L-asparaginasi con gli inibitori della tirosin chinasi per il trattamento della LLA Ph+, quindi è necessaria cautela quando si decide di utilizzare Oncaspar in questa popolazione di pazienti.

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.

Sono state riportate reazioni indesiderate sotto forma di pancreatite. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite che, se non trattata, potrebbe diventare fatale: dolore addominale persistente che potrebbe essere intenso, eventualmente irradiato al dorso. Se si sospetta una pancreatite, Oncaspar deve essere sospeso; se la pancreatite viene confermata non si deve riprendere la somministrazione di Oncaspar. È quindi necessario eseguire esami diagnostici adeguati dopo la sospensione della terapia con pegaspargasi. Non essendo nota con precisione la patogenesi, si possono raccomandare solo misure di supporto.

Le misurazioni dell'amilasi sierica devono essere eseguite di frequente per identificare i segni precoci di infiammazione del pancreas.

In singoli casi, è stata segnalata pancreatite emorragica o necrotizzante con esito fatale. Durante il trattamento con Oncaspar si deve effettuare il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue e nelle urine poiché potrebbero aumentare.

Durante il trattamento 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).

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 interferire in modi differenti: la somministrazione precedente di queste sostanze può incrementare in modo sinergico l'azione di Oncaspar. Se queste sostanze vengono somministrate successivamente, l'effetto di pegaspargasi può essere indebolito per antagonismo.

Pegaspargasi può interferire con il metabolismo enzimatico di altri medicinali, soprattutto nel fegato.

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.

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

Il trattamento immediatamente precedente o simultaneo con vincristina può incrementare la tossicità di pegaspargasi e aumenta il rischio di reazioni anafilattiche. 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 di associare 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 aumenta il rischio di infezioni gravi da attribuire all'attività immunosoppressiva di pegaspargasi e 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 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, alterando la capacità di reazione.

Si deve consigliare ai pazienti di non guidare né usare macchinari in presenza di confusione o sonnolenza o di altre reazioni avverse che possano compromettere la loro capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza descritto in questo paragrafo deriva dalla combinazione di reazioni avverse raccolte durante gli studi clinici e dall'esperienza post marketing con Oncaspar nei pazienti con ALL. Le analisi della sicurezza sono state effettuate prendendo in considerazione le reazioni avverse negli studi clinici 1 [CCG-1962] e 2 [AALL07P4] (vedere paragrafo 5.1).

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
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comuni: neutropenia febbrile, anemia, coagulopatia Non nota: insufficienza midollare
Patologie endocrine	Molto comuni: iperglicemia
Patologie gastrointestinali	Molto comuni: pancreatite, diarrea, dolore addominale, nausea Comuni: vomito, stomatite Raro: pancreatite necrotizzante, pancreatite emorragica Non nota: pseudocisti pancreatica, parotite*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota: piressia
Patologie epatobiliari	Comuni: epatotossicità, fegato grasso Raro: necrosi epatica, itterizia, colestasi, insufficienza epatica
Disturbi del sistema immunitario	Molto comuni: ipersensibilità, orticaria, reazione anafilattica Non nota: necrolisi tossica epidermica*
Infezioni ed infestazioni	Comuni: infezioni, sepsi
Esami diagnostici	Molto comuni: peso diminuito Comuni: amilasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, albumina ematica diminuita, conta dei neutrofili diminuita, conta piastrinica diminuita, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, ipofibrinogenemia Non nota: urea ematica aumentata, anticorpi anti-pegaspargasi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comuni: appetito ridotto Comuni: ipertrigliceridemia, iperlipidemia, ipercolesterolemia Non nota: chetoacidosi diabetica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comuni: dolore agli arti
Patologie renali e urinarie	Non nota: insufficienza renale acuta*
Patologie del sistema nervoso	Comuni: crisi convulsiva, neuropatia motoria periferica, sincope Raro: sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile Non nota: sonnolenza, tremore*
Disturbi psichiatrici	Non nota: stato confusionale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni: ipossia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comuni: eruzione cutanea
Patologie vascolari	Comuni: trombosi** Non nota: accidente cerebrovascolare

*Reazioni indesiderate osservate con altre asparaginasi nella classe

**Legenda: trombosi del SNC

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 convulsiva, 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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Dopo l'iniezione può verificarsi ipertensione, 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.

Patologie epatobiliari

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

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

Qualche caso di sovradosaggio dovuto a somministrazione accidentale è stato segnalato 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 siero 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 diminuzione 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. Nello Studio 1, la farmacodinamica è stata valutata in 57 pazienti pediatrici con ALL di nuova diagnosi a rischio standard trattati con tre dosi intramuscolari di Oncaspar (2.500 unità/m²), una durante la fase di induzione e due durante le due fasi di intensificazione ritardata del trattamento. L'attività farmacodinamica è stata valutata attraverso misurazioni seriali dell'asparagina nel siero (n = 57) e nel liquido cerebrospinale (LCS) (n = 50).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Oncaspar sono state valutate sulla base di due studi clinici che hanno utilizzato Oncaspar soluzione iniettabile/per infusione nel trattamento di prima linea della ALL: Studio 1 in pazienti a rischio standard e Studio 2 in pazienti ad alto rischio. L'efficacia di Oncaspar nella LLA 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*)

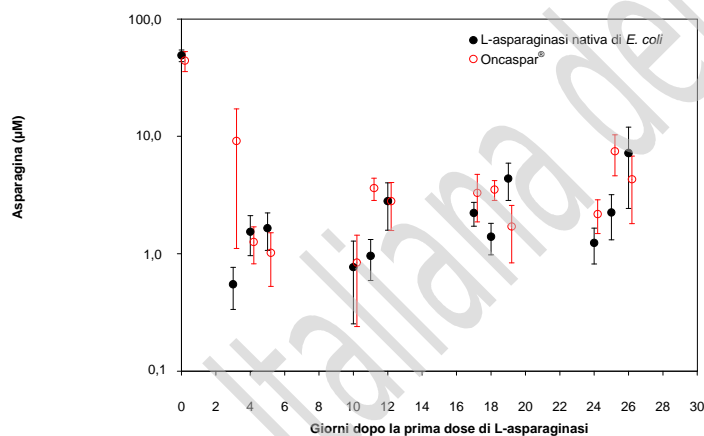
La sicurezza e l'efficacia di Oncaspar sono state valutate in uno studio in aperto, multicentrico, randomizzato, controllato con farmaco attivo (Studio 1). In questo studio, 118 pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 9 anni con ALL a rischio standard non trattati in precedenza sono stati randomizzati 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 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 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 1



Nota: Oncaspar (2.500 unità/m² 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 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 \pm 1 e a 1,5 μM 25 \pm 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 1 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 1)

	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 1 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 30 anni con ALL da precursori di cellule B ad alto rischio (Studio 2). Si trattava di uno studio controllato, randomizzato, di confronto tra Oncaspar e un altro prodotto a base di asparaginasi pegilata in associazione con polichemioterapia come trattamento di prima linea. I criteri relativi ai leucociti (GB) erano: a) 1-10 anni di età: 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/m² di Oncaspar e 111 randomizzati al trattamento con un altro prodotto a base di asparaginasi pegilata. Oncaspar è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 2.500 unità/m² 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-Munster aumentata. A 3 anni, i tassi di EFS e sopravvivenza globale (overall survival, OS) per il braccio di trattamento con Oncaspar erano rispettivamente 85,1% [IC al 95% 72-92%] e 92,4% [IC al 95% 81-97%]. Complessivamente, nel gruppo che assumeva Oncaspar, la frequenza dell'ipersensibilità di qualunque grado è stata pari al 9,8%, delle reazioni anafilattiche al 19,6% e della pancreatite al 5,9%. La frequenza della neutropenia febbrile di Grado 3 o superiore è stata pari al 37,9%.

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 per via endovenosa. Gli altri pazienti sono stati trattati con 2.000 o 2.500 U/m² 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 hanno ottenuto la remissione completa (27%), 1 paziente ha riportato una remissione parziale (9%), 1 paziente un miglioramento ematologico (9%) e 2 pazienti hanno ottenuto l'efficacia terapeutica (18%). 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 hanno ottenuto la remissione completa (89%) mentre 1 paziente ha ottenuto l'efficacia terapeutica (5%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per le valutazioni farmacocinetiche di Oncaspar è stato utilizzato un saggio enzimatico che ha misurato l'attività dell'asparaginasi.

Negli adulti leucemici, l'attività enzimatica iniziale dopo la somministrazione endovenosa di Oncaspar è risultata proporzionale alla dose. L'emivita di eliminazione dal plasma è risultata compresa tra 1 e 6 giorni e non è stato osservato un effetto della dose.

Inoltre essa è apparsa indipendente da età, sesso, superficie corporea, funzione renale o epatica, diagnosi e gravità della malattia. Tuttavia, l'emivita terminale è risultata più breve nei pazienti ipersensibili rispetto ai pazienti non ipersensibili e la riduzione può essere dovuta alla formazione di livelli elevati di anticorpi anti-pegaspargasi.

Il volume di distribuzione è risultato compreso nell'intervallo del volume stimato del plasma. Dopo un'infusione endovenosa della durata di un'ora, l'attività dell'asparaginasi è stata rilevata per almeno 15 giorni dopo il primo trattamento con Oncaspar.

A pazienti con ALL di nuova diagnosi è stata somministrata una singola iniezione intramuscolare di Oncaspar (2.500 U/m² di superficie corporea) o di asparaginasi nativa da *E. coli* (25.000 U/m² di superficie corporea) o da *Erwinia* (25.000 U/m² di superficie corporea). 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 alla dose di 2.500 U/m² di superficie corporea per via intramuscolare 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).

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 potenziali caratteristiche immunosoppressive del trattamento.

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

Tossicità a dosi ripetute

Uno studio di 4 settimane nei ratti con un dosaggio 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 è stata osservata una riduzione temporanea dell'incremento del peso corporeo e una lieve 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 embriofetali 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

2 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 a temperatura inferiore a 25 °C.

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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austria

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei 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

Oncaspar 750 U/ml soluzione iniettabile/per infusione

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

Oncaspar 750 U/ml polvere per soluzione iniettabile/per infusione

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

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 definiti 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, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei. Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei 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:	dicembre 2025
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Per definire ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di Oncaspar in pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati di una sperimentazione multicentrica di fase II, in aperto, con un singolo braccio, che valuti l'efficacia e la tossicità di regimi terapeutici a base di Oncaspar in adulti (età compresa tra 18 e 60 anni) con leucemia linfoblastica acuta di nuova diagnosi negativa per il cromosoma Philadelphia. Il report dello studio clinico deve essere presentato entro:	dicembre 2018